



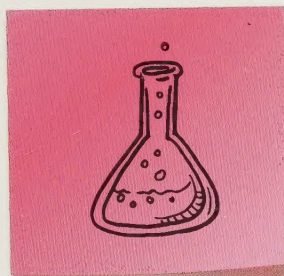
JUDES POIRIER

Ph. D., C.Q.

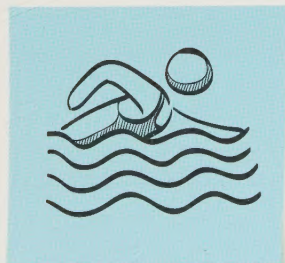
SERGE GAUTHIER


C.M., C.Q., M.D., FRCPC

# LA MALADIE d'**ALZHEIMER**



diagnostic traitement recherche prévention





Digitized by the Internet Archive  
in 2023 with funding from  
Kahle/Austin Foundation





# LA MALADIE d'**ALZHEIMER**

## Des mêmes auteurs

- Poirier, Judes (dir.), *Apoptosis: Techniques and Protocols, Neuro-methods*, 29, New York, Humana Press, 1997.
- Gauthier, S., Burns, A., Petit, W., *Alzheimer's Disease in Primary Care*, Londres, Martin Dunitz, 1997.
- Gauthier, S., Burns, A., Petit, W., *La Maladie d'Alzheimer en médecine générale*, Londres, Martin Dunitz, 1997.
- Gauthier, S. (dir.), *Pharmacotherapy of Alzheimer's Disease*, Londres, Martin Dunitz, 1998.
- Gauthier, S. (dir.), *Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease*, 2nd edition, revised, Londres, Martin Dunitz, 2001.
- Erkinjuttu, T., Gauthier, S. (dir.), *Vascular Cognitive Impairment*, Londres, Martin Dunitz, 2002.
- Gauthier, S., Scheltens, P., Cummings, J. (dir.), *Alzheimer's Disease and Related Disorders*, Londres, Martin Dunitz/Taylor & Francis, 2005.
- Gauthier, S. (dir.), *Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease*, 3rd edition, Londres, Informa Healthcare, 2007.
- Wahlund, L.O., Erkinjuttu, T., Gauthier, S. (dir.), *Vascular Cognitive Impairment in Clinical Practice*, Cambridge, Cambridge University Press, 2009.
- Gauthier, S., Ballard, C., *Management of Dementia*, Londres, Informa Healthcare, 2009.
- Poirier, Judes, *La Longévité expliquée et démystifiée*, Montréal, Trécarré, 2018.



**JUDES POIRIER**

Ph. D., C.Q.

**SERGE GAUTHIER**

C.M., C.Q., M.D., FRCPC

LA MALADIE  
d'**ALZHEIMER**

diagnostic traitement recherche prévention

**TRÉCARRÉ**

## Catalogage avant publication de Bibliothèque et Archives nationales du Québec et Bibliothèque et Archives Canada

Titre : La maladie d'Alzheimer : diagnostic, traitement, recherche, prévention / Judes Poirier, Serge Gauthier.

Noms : Poirier, Judes, 1961- auteur. | Gauthier, Serge, 1950- auteur.

Description : Édition revue et augmentée. | Édition originale : 2011.

Identifiants : Canadiana 2019003629X | ISBN 9782895687702

Vedettes-matière : RVM: Maladie d'Alzheimer.

Classification : LCC RC523.P65 2020 | CDD 616.8/31—dc23

Édition : Miléna Stojanac

Révision et correction : André Duchemin et Julie Lalancette

Couverture : Clémence Beaudoin

Mise en pages : Louise Durocher

Illustrations : Amélie Roberge

Photo des auteurs : Sarah Scott

Les auteurs et l'éditeur tiennent à remercier Francine De Coste de son aimable collaboration à la révision.

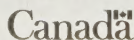
### Remerciements

Nous remercions la Société de développement des entreprises culturelles du Québec (SODEC) du soutien accordé à notre programme de publication.

Gouvernement du Québec – Programme de crédit d'impôt pour l'édition de livres – gestion SODEC.



Financé par le  
gouvernement  
du Québec



Tous droits de traduction et d'adaptation réservés; toute reproduction d'un extrait quelconque de ce livre par quelque procédé que ce soit, et notamment par photocopie ou microfilm, est strictement interdite sans l'autorisation écrite de l'éditeur.

© Les Éditions du Trécarré, 2020

Les Éditions du Trécarré

Groupe Librex inc.

Une société de Québecor Média

4545, rue Frontenac

3<sup>e</sup> étage

Montréal (Québec) H2H 2R7

Tél. : 514 849-5259

[www.edtreccarre.com](http://www.edtreccarre.com)

Dépôt légal – Bibliothèque et Archives nationales du Québec et Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN : 978-2-89568-770-2

### Distribution au Canada

Messageries ADP inc.

2315, rue de la Province

Longueuil (Québec) J4G 1G4

Tél. : 450 640-1234

Sans frais : 1 800 771-3022

[www.messageries-adp.com](http://www.messageries-adp.com)

### Diffusion hors Canada

Interforum

Immeuble Paryseine

3, allée de la Seine

F-94854 Ivry-sur-Seine Cedex

Tél. : 33 (0)1 49 59 10 10

[www.interforum.fr](http://www.interforum.fr)



*Ce livre est dédié à tous nos patients, aux bénévoles,  
aux participants de recherche, à nos collègues  
et à nos adjoints et adjointes qui, au fil des ans,  
nous ont permis de mieux comprendre  
cette terrible maladie.*



# Sommaire

INTRODUCTION – La maladie d'Alzheimer à l'ère des baby boomers retraités .....	13
CHAPITRE 1 – Le professeur Alois Alzheimer: un homme de science et de cœur .....	17
La patiente Auguste Deter .....	20
CHAPITRE 2 – Une maladie aux allures d'épidémie .....	27
CHAPITRE 3 – Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer .....	35
Les premiers symptômes de la maladie d'Alzheimer .....	35
Quels sont les tests pour une personne que l'on soupçonne d'avoir la maladie d'Alzheimer? .....	38
Ce que le médecin dit au patient diagnostiqué .....	40
Est-il nécessaire de consulter un spécialiste? .....	43
CHAPITRE 4 – L'évolution naturelle de la maladie d'Alzheimer .....	49
Les stades de la maladie d'Alzheimer .....	50
L'impact immédiat de la maladie d'Alzheimer en fonction de sa progression .....	53

<b>CHAPITRE 5 – Les traitements actuels de la maladie d'Alzheimer</b> ....	59
Au stade 1 (pas de symptômes ni de déficits cognitifs mesurables) .....	59
Au stade 2 (symptômes légers sans atteinte cognitive mesurable) .....	62
Au stade 3 (symptômes légers avec atteinte cognitive mesurable mais sans déclin fonctionnel, ou troubles cognitifs légers) .....	62
Au stade 4 (démence légère) .....	64
Aux stades 5 et 6 (démence modérée à sévère) .....	66
Au stade 7 (démence très sévère à terminale) .....	69
 <b>CHAPITRE 6 – Plus de cent ans de recherche sur les causes et les traitements de la maladie d'Alzheimer</b> .....	73
Les facteurs environnementaux .....	75
Les facteurs génétiques .....	79
La génétique et la forme commune de la maladie d'Alzheimer .....	81
Les considérations éthiques de la génétique .....	92
 <b>CHAPITRE 7 – Les facteurs usuels de risque et de protection</b> .....	97
L'éducation et la maladie d'Alzheimer .....	100
Et le vin rouge, alors? .....	106
Le style de vie et la démarche personnelle .....	107
L'exercice physique .....	108
L'exercice intellectuel .....	109
L'alimentation saine et enrichie .....	110
La combinaison des interventions .....	111
Que faire pour participer à la recherche médicale? .....	112
 <b>CHAPITRE 8 – Quand je serai grand, ou la recherche médicale dans les années à venir</b> .....	115
L'amyloïde: l'immunisation passive à l'essai .....	119
Le Dimebon: un agent symptomatique ou un stabilisateur de la maladie? .....	121
De nouveaux médicaments symptomatiques plus puissants? .....	122

Augmenter la durée de survie des neurones : les facteurs de croissance et les cellules souches .....	124
Les antioxydants : est-ce que cela vaut la peine de continuer?..	127
Qu'en est-il de l'estrogène chez les femmes postménopausées? .....	129
Si le diabète est un facteur de risque, pourquoi ne pas utiliser l'insuline? .....	130
Pourquoi ne pas stimuler le gène paresseux de l'apoE? .....	131
Et la prévention dans tout cela? .....	133
<b>CHAPITRE 9 – Les grandes décisions à prendre au cours de la maladie d'Alzheimer</b> .....	145
La première visite chez le médecin .....	145
Une fois le diagnostic établi, doit-on le dire à la personne? ..	147
Mandat de protection, procuration générale et testament ...	147
La personne doit-elle prendre des médicaments pour le traitement de la maladie d'Alzheimer?.....	150
La personne peut-elle encore conduire une automobile? ....	151
La personne peut-elle demeurer seule et être en sécurité? ...	152
La personne peut-elle sortir seule? .....	153
Que faire si la personne se fâche? .....	155
Quand est-il temps de placer la personne en centre d'accueil? .....	156
La personne peut-elle cesser de prendre les médicaments? ...	157
Doit-on traiter la prochaine pneumonie? .....	158
Quand doit-on intervenir pour éviter que le proche aidant ne devienne lui-même malade? .....	159
<b>CONCLUSION – Plus de cent ans de progrès et d'espoir</b> .....	163
<b>À PROPOS DES AUTEURS</b> .....	169
<b>POUR EN SAVOIR PLUS...</b> .....	173





## INTRODUCTION

# La maladie d'Alzheimer à l'ère des baby-boomers retraités

Le succès de la première édition de ce livre parue en 2011 nous a incités à retourner à notre clavier afin de faire une mise à jour sérieuse de tous les chapitres. Au fil des conférences publiques et des rencontres faites au hasard de la vie, nous avons pris note de plusieurs suggestions et commentaires de nos lecteurs visant à en faciliter la lecture et à faire état des innovations et des percées récentes dans le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Pendant des années, la profession médicale a associé la perte progressive de la mémoire au vieillissement normal. D'où la surprenante statistique indiquant qu'un pourcentage important (plus de 30 à 40 %) des gens atteints de la maladie d'Alzheimer en phase légère ne sont pas diagnostiqués, ou sont diagnostiqués mais non traités. Il faut comprendre que la grande famille des démences, dont la maladie d'Alzheimer fait partie, a pendant longtemps peu ou pas intéressé les médecins, car ses principaux symptômes étaient considérés comme des conséquences normales du vieillissement.

On n'y voyait pas nécessairement une maladie au sens propre, avec une progression clinique prévisible et des symptômes quantifiables, mais plutôt le résultat de l'avancement en âge. Souvent, les symptômes initiaux de la maladie d'Alzheimer n'ont que très peu d'impact sur les activités de la vie quotidienne d'une personne. À un point tel qu'il est plutôt rare de voir un individu en phase précoce se présenter seul chez le médecin pour discuter de ses symptômes cognitifs. C'est généralement un proche (le ou la partenaire, un parent) qui convaincra la personne de la nécessité de voir un médecin pour évaluer la situation. Dans l'esprit d'une personne qui pourrait en être atteinte, tout va pour le mieux et rien ne justifie une visite chez le médecin.

La **figure 1** \* illustre la progression relative des principaux symptômes que présente une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer au cours des huit à douze années que dure la maladie. On voit qu'il y a d'abord une phase silencieuse qui dure de quinze à vingt ans où le dommage au cerveau progresse très lentement sans qu'il y ait aucun symptôme apparent. Avec l'arrivée des premiers symptômes, tels que la diminution de la mémoire récente ou le fait de chercher ses mots, survient le diagnostic de la maladie. Il n'est pas rare à ce stade que le patient ou la famille tarde à consulter un médecin, pensant qu'une lenteur à se rappeler est tout à fait normale chez les gens d'un certain âge.

On note que ce sont surtout les troubles de la mémoire qui dominent en début de maladie et qui progressent au cours des premières années. Il s'ensuit une perte graduelle de l'autonomie fonctionnelle et des difficultés à porter un jugement éclairé, par exemple à gérer ses finances, à conduire sa voiture, à faire ses repas et éventuellement à prendre soin de soi en satisfaisant ses besoins primaires. Plus tard apparaissent assez

---

\* Les figures se trouvent dans le cahier en pages centrales.

fréquemment des troubles de comportement qui se manifestent différemment d'un être à l'autre et d'un sexe à l'autre. Concrètement, on parle de colères spontanées, d'agressivité ou, à l'inverse, d'apathie et de manque d'intérêt ou d'absence de motivation. Finalement, des problèmes moteurs émergent chez une proportion importante des personnes atteintes, les privant de leur autonomie physique.

Comme on le voit, la maladie d'Alzheimer est beaucoup plus qu'une maladie de la mémoire. Elle évolue lentement chez les soixante-cinq ans et plus, et atteint différentes parties du cerveau où siègent la mémoire, l'apprentissage, le jugement, les émotions et même le mouvement. Et le fait est que de nombreux baby-boomers, soit le début de la vague anticipée de vieillissement de ces personnes nées après la Seconde Guerre mondiale, sont entrés de plain-pied dans l'âge de la retraite, période où la prévalence de la maladie d'Alzheimer se met à grimper de façon presque explosive.

Ce livre revu et augmenté propose une analyse détaillée de la situation actuelle de cette maladie, de son évolution dans le temps, des efforts déployés par les différents corps médicaux pour ralentir sa progression afin de bien gérer certains de ses symptômes les plus problématiques et même prévenir ou retarder les principaux symptômes. Il tente avant tout de démystifier la maladie dans son ensemble, de clarifier les questions les plus communes posées par les patients ou les membres de leur famille. Il fait une revue systématique de plus de cent ans de recherche médicale, avec ses bons et ses moins bons coups. Il présente enfin une vision autant régionale que mondiale de la situation de la maladie d'Alzheimer et des choix auxquels notre société devra faire face à plus ou moins brève échéance.

Nous proposons ici un survol de l'actualité médicale scientifique qui examine les progrès récents de la recherche, les causes et les traitements de la maladie d'Alzheimer, les approches de

prévention en développement et les habitudes de vie scientifiquement validées qui sont susceptibles de ralentir ou d'entraver la progression symptomatique de la maladie. Nous discuterons entre autres de l'alimentation, de l'exercice et de la bonne gestion des facteurs de risque cardiovasculaires tels que l'hypertension, le diabète, l'obésité et le cholestérol sanguin, soit des facteurs contrôlables et qui peuvent grandement influencer sur l'émergence de la maladie et sa vitesse de progression.

Les données démographiques récentes recensées par les différentes sociétés Alzheimer dans le monde brossent un tableau plutôt sombre des trois prochaines décennies : toujours plus de sujets atteints, des coûts astronomiques en santé (à l'échelle planétaire, nous avons atteint en 2018 les 1000 milliards de dollars), des traitements toujours à action limitée et des investissements plus ou moins adéquats en recherche. Cela dit, il nous est apparu important de mieux expliquer la situation, de détruire certains mythes qui ont encore la vie dure, de décrire de façon plus humaine et franche les différentes étapes de la maladie et les choix familiaux qui s'imposent à chacun de ces stades. Bref, nous avons senti le besoin de dire les choses comme elles sont, sans tomber dans les pièges de l'alarmisme et des faux débats. Nous comprenons beaucoup mieux la maladie qu'il y a dix ans. Nous sommes passés du stade de la détection difficile de la maladie à l'élaboration de stratégies de prévention très sophistiquées. C'est cette nouvelle compréhension des causes, l'émergence de nouvelles technologies en imagerie cérébrale et les échecs à répétition des traitements expérimentaux que nous tenons à discuter et à partager avec vous.



## CHAPITRE 1

# Le professeur Alois Alzheimer: un homme de science et de cœur

Né le 14 juin 1864, dans la petite ville bavaroise de Marktbreit, en Allemagne, Aloysius ou Alois Alzheimer est le deuxième fils du notaire royal Eduard Alzheimer. Sa naissance fut sans complications. Il est baptisé deux semaines plus tard, selon le rite catholique, dans la maison paternelle. Restaurée en 1995 par la compagnie pharmaceutique Eli Lilly, cette résidence est devenue depuis un musée et un centre de congrès mondial renommé.

Le petit Alois vit une enfance dépourvue de soucis. Il fréquente l'école de son quartier jusqu'en 1874, année à laquelle son père décide de le transférer chez son frère aîné à Aschaffenburg, où il poursuivra ses études au lycée de la ville. Après la naissance d'Alois, cinq frères et sœurs agrandissent la famille, qui, désormais à l'étroit, déménage dans la ville d'Aschaffenburg.

En 1883, Alois obtient son baccalauréat. Ses professeurs notent dans leur compte rendu écrit: «Ce candidat a fait preuve de connaissances exceptionnelles en sciences naturelles, pour lesquelles il a démontré une prédilection particulière pendant ses années au Lycée.» Il perdra sa mère un peu avant la fin de

ses études au lycée. Son père se remariera et aura un dernier enfant.

Il était de tradition chez les Alzheimer de s'intéresser à son prochain, ce qui entraîna plusieurs membres de la famille vers l'enseignement ou la prêtrise. Alois voit pour sa part dans la profession médicale une occasion de combiner son intérêt personnel pour les sciences naturelles et les contacts humains, dont il nourrira sa vie jusqu'à sa mort, à l'âge de cinquante et un ans. Bien que son frère aîné lui ait suggéré de le rejoindre dans la ville de Würzburg, Alois décide de poursuivre ses études universitaires à Berlin.

Ainsi, il entre officiellement à la Faculté de médecine de l'Université royale Friedrich-Wilhelm à l'automne 1883. Les cours d'anatomie du professeur Waldeyer l'intéressent au plus haut point. Ce pathologiste de renom a publié un article scientifique percutant sur l'évolution des cancers, article qui a ébranlé les dogmes en vigueur à l'époque. Ces travaux sont d'ailleurs encore de nos jours à la base de certaines recherches sur la dispersion des cancers chez l'humain. Alois poursuit ses études l'année suivante à Würzburg, où il se sent plus près de chez lui. Il y découvre l'escrime, un sport qu'il pratiquera avec beaucoup d'ardeur jusqu'au jour où il subira au visage une blessure assez grave qui lui laissera une cicatrice profonde. C'est apparemment la raison pour laquelle il refuse presque toujours d'être photographié du côté droit.

À l'hiver 1886, Alzheimer quitte l'Université de Würzburg pour effectuer un stage de formation plus poussé à l'Université de Tübingen. Sa haute taille (1,80 mètre) pour l'époque lui donne des allures de costaud et lui vaut un certain respect de la part des autres étudiants. Alzheimer reviendra à cette même université, quelque vingt ans plus tard, pour donner une conférence qui allait devenir historique sur une « nouvelle maladie du cortex cérébral » dans le cadre d'un congrès médical allemand.

Finalement, en mai 1888, Alzheimer est reçu avec la mention « Très bien » par la Commission des examens de médecine de Würzburg. Cette même année, Sigmund Freud présente les premières notions de ce qui deviendra plus tard la psychanalyse, cette nouvelle branche de la médecine qui forge le concept de la guérison par les mots. Alzheimer, quant à lui, introduit l'usage du microscope en psychiatrie, mais il insistera fréquemment pour avoir des entretiens privés avec ses malades. C'est à ce moment que commence son grand questionnement concernant les fondements biologiques des maladies dites « mentales ».

Au moment où Alzheimer entreprend sa carrière de médecin et psychiatre, deux philosophies complètement différentes s'affrontent pour expliquer l'origine des maladies mentales. Les membres du premier groupe, qu'on appelle les « psychistes », sont convaincus que ces maladies ont une origine purement psychique, et donc que leur traitement passe obligatoirement par la manipulation des pensées. Ceux qu'on appelle les « somatiques » soutiennent plutôt que les troubles qui affectent les malades mentaux sont d'origine organique, ou biologique. Ces deux visions diamétralement opposées sont souvent en conflit lors de réunions scientifiques ou médicales. Ainsi, les médecins qui, comme Alzheimer, s'intéressent aux changements biologiques et pathologiques chez leurs patients ont généralement mauvaise presse chez les « psychistes » comme Freud.

C'est dans ce contexte bien particulier que le jeune médecin Alois Alzheimer, alors âgé de vingt-quatre ans, quitte Würzburg pour rejoindre l'équipe médicale de l'hôpital psychiatrique de Francfort-sur-le-Main (Verhey, 2009). Baptisé par la population locale le « château des fous », cet hôpital psychiatrique est l'un des plus importants complexes de ce genre en Allemagne. De style gothique, et sans les traditionnelles murailles des établissements psychiatriques d'alors, il fait face à la ville de Francfort. Un an plus tard, un jeune médecin du nom de

Franz Nissl se joindra à l'équipe d'Alzheimer. On manque désespérément d'aide dans ce vaste complexe qui n'accueille généralement que les cas de maladies mentales les plus graves. Nissl est aujourd'hui reconnu comme l'un des pionniers de la microscopie cérébrale et l'un des plus ardents défenseurs de la thèse de l'origine biologique des maladies mentales. Les deux jeunes médecins, sous l'autorité bienveillante du Dr Emil Sioli, entreprennent de modifier complètement la façon dont les soins sont dispensés aux malades en adoptant une approche dite « sans contraintes » (Engstrom, 2007). L'emploi des moyens coercitifs en usage à l'époque fut progressivement mis de côté pour faire place à une liberté de mouvement élargie et responsable.

Dans les années qui suivent, Alzheimer s'intéresse tout d'abord aux psychoses d'origine biologique qui se traduisent souvent par la dégénérescence active des vaisseaux sanguins ou du cerveau. Plus tard, lorsqu'il applique ses recherches scientifiques à Munich, il s'intéresse aux psychoses dites « endogènes » telles que la schizophrénie, la maniacodépression et le groupe des démences dites « précoces ». Grâce à son ami et collègue Nissl, qui l'initie aux méthodes histopathologiques cérébrales, Alzheimer n'hésite pas à faire le pont entre les symptômes des patients qu'il côtoie au quotidien et les analyses microscopiques des cerveaux de patients décédés de ces mêmes maladies.

## LA PATIENTE AUGUSTE DETER

Malgré son départ de Francfort pour Munich en 1903, Alzheimer n'a pas oublié cette patiente qu'il avait rencontrée pour la première fois en novembre 1901 (Verhey, 2009). Il était alors médecin-chef à l'hôpital psychiatrique de Francfort. Son assistant, le Dr Nitsche, avait examiné une dame de cinquante et un

ans lors de son arrivée à l'hôpital. Soupçonnant une anomalie des plus étranges, il avait décidé d'en parler spécifiquement à son supérieur. Alzheimer avait accepté d'aller voir la patiente, une rencontre qui allait bouleverser le reste de sa carrière.

Dès les premiers entretiens, Alzheimer développe une profonde fascination pour la patiente, dont l'humeur vacille constamment entre la morosité et la satisfaction. Elle se rappelle bien son nom, mais oublie l'année de sa naissance. Elle est parfaitement consciente qu'elle a une fille qui habite tout près et qui s'est mariée plusieurs années auparavant à Berlin.

Toutefois, quand Alzheimer lui demande le nom de son mari, elle ne se le rappelle pas. Elle ignore dans quel hôpital elle se trouve et depuis combien de temps elle y est. C'est sur cette note surprenante que commencent les investigations d'Alzheimer, qui avait déjà vu certains patients présentant des troubles similaires, bien qu'aucun n'ait rassemblé autant d'incohérences en même temps (Maurer et coll., 1997). L'examen général révèle qu'il s'agit d'une personne en santé. L'examen neurologique semble normal, si ce n'est quelques petites exceptions. Les périodes de lucidité font rapidement place à des comportements incohérents et parfois même agressifs. La patiente se montre fréquemment anxieuse et parfois très méfiante.

Le cas d'Auguste Deter fascine le Dr Alzheimer. Il se souvient d'avoir observé quelques années auparavant des cas de démence qu'il avait alors qualifiés de cas de sénilité, puisque les sujets étaient beaucoup plus âgés qu'Auguste D., qui est au début de la cinquantaine. L'examen en 1895 d'un de ces patients avait mis en évidence une perte importante de cellules neuronales dans le cerveau et les ganglions, en l'absence complète de blocage de vaisseaux sanguins cérébraux. Les notes du médecin révèlent qu'il suspectait à ce moment une faiblesse héréditaire du système nerveux central à l'origine de la réduction des cellules du cerveau.



Le mari d'Auguste Deter avait indiqué aux médecins qu'elle avait toujours joui d'une très bonne santé et n'avait jamais souffert de maladies infectieuses graves. Elle ne buvait pas et il la considérait comme très travailleuse. Il avait souligné que, jusqu'en 1901, sa femme n'avait jamais démontré de symptômes particuliers. Puis, soudainement, à l'automne, elle avait commencé à manifester des pertes de mémoire et mentait fréquemment pour couvrir certaines de ses « absences » (Maurer et coll., 1997). Quelques semaines plus tard, elle avait éprouvé de la difficulté à préparer les repas et s'était parfois mise à errer sans raison dans l'appartement. Peu avant son hospitalisation, elle avait commencé à dissimuler toutes sortes d'objets, plongeant l'appartement dans un grand désordre que son époux ne comprenait absolument pas.

Le traitement de choix prescrit alors par Alzheimer consiste à... prendre des bains tièdes. Il obtient des résultats encourageants en recommandant un repos l'après-midi et un repas léger le soir. Le thé et le café sont interdits. Des somnifères ne sont administrés qu'en cas de force majeure. Mais un an après son hospitalisation, Auguste Deter devient perpétuellement agitée et très anxieuse. La nuit, elle quitte fréquemment son lit et perturbe les autres malades. La communication avec la patiente devient extrêmement difficile et peu fructueuse. Dans la dernière note au dossier écrite par Alzheimer lui-même, il signale que la patiente est devenue violente lorsqu'on tente de l'ausculter. Elle crie sans raison et ne mange presque plus.

Les étapes de la maladie telles qu'elles sont décrites ici par le Dr Alzheimer sont assez typiques de l'évolution normale des sujets atteints de la maladie qui porte aujourd'hui son nom. À l'époque, la gestion des symptômes de la patiente est difficile, pour ne pas dire naïve, à certains points de vue. Heureusement, la situation a grandement évolué depuis ce temps. Les traitements variés qui s'offrent aux personnes

atteintes aujourd'hui permettent une meilleure prise en charge des symptômes de même que des problèmes de comportement qui surviennent plus tard dans la maladie. Nous en discuterons plus en détail dans les prochains chapitres.

Le 9 avril 1906, Alzheimer apprend le décès d'Auguste Deter, la veille, à Francfort. Il demande aussitôt à son ancien mentor, le Dr Emil Sioli, de lui faire parvenir le dossier médical de la patiente et, si possible... son cerveau. Il obtient l'assentiment du directeur. En révisant le dossier, il découvre que la patiente est décédée d'une pneumonie grave. Sa maladie (celle qui est à l'étude) aura duré presque cinq ans. Alzheimer se mettra alors au travail et fera au microscope une analyse exhaustive des différentes régions du cerveau de la défunte.

Il y découvrira une atrophie marquée des lobes cérébraux, une perte prononcée des cellules neuronales dans plusieurs sous-régions, de même que la présence d'une pathologie fibrillaire curieuse à l'intérieur des cellules neuronales (figure 2). Il rapportera également la présence d'énormes cellules gliales (ou cellules nourricières) fibreuses et de nombreux dépôts biologiques qui ressemblent à des plaques sphériques (appelées communément « plaques séniles ») présentes partout dans le cerveau de la patiente, de même que dans les vaisseaux sanguins cérébraux (Goedert et Ghetti, 2007). L'ensemble de ces changements rappelle à Alzheimer et à ses collègues les caractéristiques pathologiques d'une autre maladie, appelée « *Dementia senilis* » (ou la démence sénile) et observée couramment chez les gens très âgés.

C'est donc solidement appuyé sur des observations cliniques et pathologiques rigoureuses qu'Alzheimer présente le cas d'Auguste D. à la communauté scientifique germanique au 37<sup>e</sup> Congrès des médecins psychiatriques du sud-ouest de l'Allemagne, le 3 novembre 1906. Une fois la présentation terminée, le président de la séance ouvre la période des questions.

Étonnamment, aucune question n'est posée à Alzheimer au sujet de sa présentation ou de sa patiente. Il quitte le congrès de Tübingen déçu.

Un an plus tard, la situation se renverse. Trois patients souffrant du même mal se présentent à l'hôpital dans le courant de l'année. Les analyses cliniques et biologiques des trois nouveaux cas confirment la justesse des travaux précédents d'Alzheimer sur la maladie d'Auguste Deter (Maurer et coll., 1997). Il existe bien une maladie neurodégénérative progressive qui endommage les tissus cérébraux et cause l'apparition des marqueurs pathologiques décrits précédemment, et ensuite les symptômes si caractéristiques de cette maladie. Ce n'est toutefois qu'en 1909 que les détails pathologiques et cliniques des quatre patients sont formellement publiés dans une revue médicale allemande, et en 1910 on parle pour la première fois de la « maladie d'Alzheimer ».

La renommée scientifique du Dr Alzheimer dépasse les frontières de l'Allemagne et son travail lui vaut une notoriété internationale. La notion de « maladie d'Alzheimer » étant acceptée de son vivant, il peut jouir de la reconnaissance de ses pairs malgré le manque d'intérêt initial des médecins qui avaient assisté à sa présentation scientifique en 1906. Alois Alzheimer décède à Breslau le 19 décembre 1915, à l'âge de cinquante et un ans, après une longue maladie rénale.

En 2013, un groupe de chercheurs allemands a fait état dans la prestigieuse revue médicale *Lancet Neurology* de leur découverte d'une mutation génétique dans l'un des gènes associés à la forme agressive et familiale de la maladie d'Alzheimer, celui de la préséniline (Müller et coll., 2013). Malheureusement, comme c'est souvent le cas en science, une tentative de réplification de cette découverte a échoué (Rupp et coll., 2014), et nous ignorons toujours aujourd'hui quelle était l'origine de la maladie d'Alzheimer dont souffrait Auguste Deter.

## En résumé

### **Le professeur Alois Alzheimer : un homme de science et de cœur**

Psychiatre allemand né à Marktbreit en 1864, Alois Alzheimer observe en 1901 les symptômes d'une nouvelle maladie chez la patiente Auguste Deter, qui mourut en 1906. Cette maladie, qui allait porter son nom, fut décrite dans la littérature scientifique pour la première fois en 1910. Elle est caractérisée par la présence de troubles graves de la mémoire, d'une détérioration progressive du jugement et de problèmes de comportement.





## CHAPITRE 2

# Une maladie aux allures d'épidémie

Depuis environ une vingtaine d'années, il est devenu évident que le nombre de patients atteints de la maladie d'Alzheimer va en augmentant, de façon très marquée. Pour bien comprendre la situation, il faut examiner l'espérance de vie chez l'humain au cours des deux derniers millénaires.

La **figure 3** illustre l'évolution de l'espérance de vie chez les humains depuis le début de l'ère chrétienne, il y a plus de deux mille ans. Déjà au temps de Ponce Pilate et de Jésus, l'espérance de vie moyenne atteint à peine la trentaine (Wilmoth, 2000) – ce qui fait paradoxalement de Jésus un membre plutôt actif du troisième âge de l'époque. Il faudra attendre plus de mille huit cents ans pour voir une légère augmentation de l'espérance de vie en Europe. Par contre, entre les années 1800 et 2000, on note un accroissement significatif de l'espérance de vie, qui double presque en moins de deux cents ans (Wilmoth, 2000).

Cette explosion du nombre de personnes âgées s'explique principalement par la découverte des antibiotiques et des vaccins,

par l'amélioration générale de l'hygiène et par une meilleure alimentation, surtout au siècle dernier.

On considère aujourd'hui que l'âge (ou le vieillissement, à proprement parler) est le principal facteur de risque de la maladie d'Alzheimer (Gauthier, 2007). Il va de soi que l'allongement de l'espérance de vie a eu comme conséquence directe d'augmenter la prévalence de cette terrible maladie, particulièrement dans nos sociétés occidentales. Parallèlement, les scientifiques ont noté que la proportion de femmes susceptibles de développer la maladie a augmenté de façon très significative au cours de la seconde moitié du xx<sup>e</sup> siècle. Aujourd'hui, environ les deux tiers des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer sont des femmes. Nous examinerons un peu plus loin les explications sous-jacentes à cette situation quelque peu surprenante.

Il est intéressant d'observer la répartition selon le sexe des personnes souffrant des maladies chroniques les plus fréquentes en Occident. On y note, par exemple, que ce sont surtout les hommes (environ les deux tiers des patients) qui sont atteints de maladies cardiaques, de cancer et de diabète, alors que ce sont surtout les femmes (environ les deux tiers des patients) qui sont affectées par les démences de type Alzheimer.

Selon les données de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), il y aurait un nouveau cas d'Alzheimer toutes les sept secondes à l'échelle mondiale. En Amérique du Nord, en 2015, on a estimé à plus de 4,8 millions le nombre de personnes âgées de soixante ans et plus atteintes de la maladie d'Alzheimer (*World Alzheimer Report*, 2015). En Europe, la proportion de personnes âgées souffrant de la maladie excéderait les 6 millions de cas, auxquels s'ajoutent plus de 1,5 million de nouveaux cas chaque année (*ibid.*). L'Allemagne, l'Italie et la France sont en tête de liste, cette dernière faisant état de plus de 1,2 million de cas aujourd'hui, chiffre qui augmente au rythme de plus de

200 000 cas chaque année (maladie d'Alzheimer ou maladies apparentées). Des recherches récentes du côté de l'Asie indiquent qu'il y aurait plus de 6 millions de cas en Chine seulement. La **figure 4** montre la prévalence de la maladie d'Alzheimer en Occident, et la **figure 5** montre les projections les plus prudentes élaborées à partir des données nord-américaines quant à la progression du nombre de cas jusqu'en 2050.

Des taux semblables ont été observés dans les vingt-cinq États européens les plus peuplés ([www.alzheimer-europe.org](http://www.alzheimer-europe.org)). De plus, selon une étude publiée en 2005, sur les quelque 850 000 sujets atteints de la maladie d'Alzheimer et de maladies apparentées en France en 2004, plus de 50 % n'avaient pas reçu de diagnostic formel et ne recevraient vraisemblablement aucun médicament approprié !

L'accroissement prévu de la maladie d'Alzheimer chez les baby-boomers laisse donc à penser que sa prévalence au cours des quarante prochaines années approchera des taux quasi épidémiques. Il va de soi que, parallèlement à cette augmentation très marquée de la maladie dans le monde entier, des dépenses importantes sont aussi à prévoir dans le secteur de la santé.

Ainsi, on a déterminé que les coûts annuels directs et indirects associés à la maladie d'Alzheimer en Amérique du Nord (Canada et États-Unis) excèdent aujourd'hui les 290 milliards de dollars ([www.alz.org](http://www.alz.org)), ce qui en fait déjà l'un des plus lourds fardeaux de la santé publique de ces deux pays. En Europe, on estime les coûts directs liés à cette maladie à 117 milliards d'euros par année ; et cela exclut les pertes de productivité et l'impact économique que la maladie impose aux aidants naturels (pour les coûts indirects, voir [www.alzheimer-europe.org](http://www.alzheimer-europe.org)). Dans ce contexte, on peut facilement imaginer à quel point, compte tenu du fort accroissement du nombre de cas, la maladie entraînera des dépenses colossales et pèsera encore plus lourdement sur nos systèmes de santé respectifs.

Plusieurs facteurs expliquent l'explosion des coûts directs et indirects de la maladie d'Alzheimer, particulièrement dans les pays occidentaux. Le prix des médicaments, bien qu'élevé, ne représente que 20 % environ des coûts directs annuels associés à la maladie. Ce sont plutôt les frais indirects liés aux services de soins de longue durée qui sont un fardeau, puisqu'ils sont beaucoup plus élevés pour un patient Alzheimer que pour les patients souffrant d'autres conditions. La raison en est fort simple : on estime que ce patient demeure en moyenne sept fois plus longtemps en établissement de soins prolongés, comparativement à un patient souffrant d'atteintes neurologiques non liées à des déficits de mémoire.

Parmi les autres facteurs indirects liés au coût de la maladie d'Alzheimer, on doit compter les journées de travail manquées, que ce soit par un aidant naturel proche du patient ou par le conjoint, qui doit demeurer disponible afin d'aider le patient et de veiller à une partie importante de ses besoins personnels. Puisque 70 % environ des malades d'Alzheimer vivent à la maison, l'impact de la maladie va bien au-delà de l'individu et affecte souvent les membres de la famille proche, les amis et même les personnes responsables de prodiguer les soins quotidiens.

Pendant de nombreuses années, les maladies les plus craintes par la population en général étaient, dans l'ordre, le cancer, les maladies cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) et le diabète. Or la situation semble avoir changé de manière très significative au cours de la dernière décennie, comme l'indique un sondage effectué aux États-Unis il y a quelques années : la maladie d'Alzheimer est maintenant au deuxième rang des maladies les plus craintes du grand public (figure 6). En outre, lorsqu'on interroge des répondants âgés de plus de cinquante-cinq ans, la maladie d'Alzheimer supplante le cancer ; c'est elle qui trouble sérieusement ce groupe

d'âge en forte croissance depuis de nombreuses années ([www.alz.org](http://www.alz.org)). Ils ont parfaitement raison de s'inquiéter. Entre 2000 et 2017, le nombre de décès causés par la maladie d'Alzheimer, selon les certificats de décès, a augmenté de 145 % alors que le nombre de décès dus aux maladies cardiaques a diminué de 9 % pendant la même période. La différence s'explique, du moins en partie, par les sommes d'argent consacrées à la recherche médicale, qui sont dix fois plus importantes pour les maladies cardiaques.

La maladie d'Alzheimer fait partie de la grande famille des démences. Le terme médical « démence » fait référence à une perte progressive de la mémoire, de même que de certaines des capacités intellectuelles, au point d'interférer avec les activités de la vie quotidienne.

Dans la grande famille des démences, la maladie d'Alzheimer représente plus de 60 à 70 % des cas connus et diagnostiqués en clinique. Il existe un certain nombre de maladies différentes qui sont aussi liées à la perte de mémoire, à la confusion et aux autres symptômes habituellement attribués à la démence. On les appelle communément « maladies apparentées ».

Les principales démences connues comprennent les démences dites « vasculaires » (anciennement appelées « démences avec accidents vasculaires cérébraux »), caractérisées par une perturbation du flot sanguin à l'intérieur du cerveau ; la démence dite « mixte », qui combine maladie d'Alzheimer et démence vasculaire ; la démence « parkinsonienne », dont une partie des symptômes s'apparentent à ceux de la maladie de Parkinson ; et, finalement, la démence à « corps de Lewy », qui est fortement associée à des déficits de l'attention, à des hallucinations, de même qu'à une certaine rigidité musculaire qui s'apparente beaucoup à celle observée dans la maladie de Parkinson.



## La maladie d'Alzheimer en chiffres

L'espérance de vie des êtres humains a presque triplé en deux mille ans et presque doublé en deux cents ans. À l'instar des autres maladies chroniques, la démence frappe deux femmes pour un homme. La proportion de gens souffrant de la maladie d'Alzheimer augmente de 6 à 8 % chez les soixante-cinq ans à plus de 40 % chez les gens âgés de quatre-vingts ans et plus. La maladie d'Alzheimer est devenue, en importance, la première maladie génératrice d'inquiétude chez les gens âgés de cinquante-cinq ans et plus. Le nombre de personnes atteintes va doubler d'ici une génération, atteignant plus de 80 millions d'individus dans le monde, à raison d'un nouveau cas toutes les sept secondes. En 2018, on a estimé que plus de 1000 milliards (1 trillion !) de dollars ont été consacrés directement ou indirectement aux patients atteints de la maladie d'Alzheimer dans le monde. Ce chiffre passera à 2000 milliards de dollars annuellement en 2030 si rien n'est fait pour contrer le raz de marée qui a déjà commencé avec le départ à la retraite des premiers baby-boomers (*World Alzheimer Report*, 2015).



## En résumé

### **Une maladie aux allures d'épidémie**

En raison de l'évolution démographique qui caractérise les sociétés occidentales d'aujourd'hui, particulièrement l'arrivée massive des baby-boomers dans la fourchette d'âge vulnérable (60-70 ans), il est clair que, malgré les dépenses faramineuses qui sont consacrées collectivement et individuellement à la maladie d'Alzheimer, nous ne voyons actuellement que la partie visible d'un iceberg sur lequel le monde entier s'abîmera dans moins d'une génération s'il ne se fait des progrès dans le domaine de la recherche. Heureusement, il y a eu d'importantes avancées dans la compréhension biologique de la maladie, de même que dans la prise en charge thérapeutique, avancées qui ont permis la découverte, entre autres, de nouvelles approches en imagerie cérébrale et la mise au point de tests biochimiques de plus en plus fiables. Toutefois, rien ne permet encore de guérir la maladie. Un changement de cap s'impose et des investissements adéquats en recherche sont revendiqués depuis de nombreuses années, tant en Europe qu'en Amérique du Nord, pour accélérer de façon significative la vitesse de croisière des grands et des petits centres de recherche dédiés aux démences et à leur prévention.



## CHAPITRE 3

# Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Ce chapitre explique comment le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est habituellement posé. Il décrit également les nouveaux tests en développement qui pourraient permettre un dépistage précoce.

### LES PREMIERS SYMPTÔMES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

La majorité des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer se plaignent de leur mémoire pendant plusieurs mois ou années avant que leurs oublis dérangent de façon significative leur vie professionnelle et sociale. Par exemple, des objets sont perdus, des rendez-vous sont manqués, des factures sont payées en retard ou en double, un rond de cuisinière reste allumé... Certaines personnes minimisent ces difficultés, d'autres s'en inquiètent beaucoup. La majorité des gens dont la mémoire vacille n'ont pas la maladie d'Alzheimer, mais

ces oublis occasionnels peuvent révéler un risque pour plus tard (voir le chapitre 7 sur la prévention). Pour qu'il y ait diagnostic de la maladie d'Alzheimer, il faut qu'en plus de la perte de mémoire il y ait un déclin dans un autre domaine intellectuel, habituellement le langage et/ou le jugement et la prise de décision. La combinaison d'un déclin de la mémoire récente, de changements dans un autre domaine intellectuel, ainsi que d'une détérioration dans la pratique des activités de la vie de tous les jours constitue une démence dont la cause est à déterminer : maladie d'Alzheimer, thromboses cérébrales, maladie de Parkinson ou une combinaison des trois.

### TROUBLES DU COMPORTEMENT DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER PAR ORDRE DE FRÉQUENCE

---

- Apathie
  - Agitation
  - Comportements moteurs
  - Comportements aberrants (durant la nuit)
  - Dépression
  - Modifications de l'appétit
  - Anxiété
  - Irritabilité
  - Fausses croyances
  - Désinhibition
  - Hallucinations
  - Euphorie
- 

Le médecin consulté doit poser à la personne malade, avec l'aide de la famille, d'un ami ou d'un voisin, des questions sur ses activités habituelles de la vie quotidienne. Ces questions seront différentes pour un homme ou une femme, une personne au travail ou à la retraite, ou encore une personne plus jeune ou plus âgée. La liste des activités quotidiennes touchées

par la maladie d'Alzheimer au fil de son évolution se trouve ci-dessous. Cette liste est basée sur l'échelle fonctionnelle de la démence (*Disability Assessment for Dementia*, ou DAD) développée par l'équipe de Louise Gauthier, à Montréal. Une recherche effectuée en France par l'équipe du Dr François Dartigues a montré que les quatre activités les plus fréquemment compromises au début de la maladie d'Alzheimer sont l'usage sécuritaire des médicaments, l'emploi efficace des transports, l'utilisation régulière du téléphone ou d'un autre moyen de communication et la gestion responsable de ses finances. Le retrait social est souvent une conséquence des difficultés à utiliser les transports et à communiquer couplée à l'apathie, qui est le premier et le plus fréquent des symptômes comportementaux associés à la maladie d'Alzheimer. Vous trouverez ci-contre la liste des comportements associés aux divers stades de la maladie d'Alzheimer, par ordre de fréquence. Cette liste est basée sur l'inventaire neuropsychiatrique (*Neuropsychiatric Inventory* ou NPI) développé par le Dr Jeffrey Cummings, à Los Angeles.

Des variations sont possibles dans la présentation clinique de la maladie d'Alzheimer : chercher beaucoup ses mots (aphasie), avoir des idées fausses sur les personnes ou se croire surveillé (paranoïa), avoir un comportement social désinhibé... Ces variations influencent le degré de certitude quant à la cause des symptômes. La précision du diagnostic de la maladie d'Alzheimer est de 85 à 90 % lorsque la présentation est classique (maladie d'Alzheimer « probable », diagnostic basé sur les critères élaborés par McKhann et ses collègues, et résumés ici).

## CRITÈRES PERMETTANT D'ÉTABLIR LE DIAGNOSTIC DE MALADIE D'ALZHEIMER « PROBABLE »

- Déclin cognitif
- Atteinte fonctionnelle
- Absence de toute autre maladie du cerveau ou systémique pouvant expliquer les symptômes

Il est important de vérifier l'histoire médicale dans son ensemble pour voir s'il y a des facteurs contribuant aux troubles de la mémoire, en particulier une dépression, un abus de médicaments tranquillisants, une apnée du sommeil, une surdité ou une perte de la vision.

## ACTIVITÉS DE LA VIE QUOTIDIENNE ENTRAVÉES PAR LA MALADIE D'ALZHEIMER

- Préparer des repas
- Téléphoner
- Faire une sortie
- Gérer ses finances et sa correspondance
- Prendre ses médicaments de façon appropriée
- Participer à des activités de loisir et accomplir des tâches domestiques
- Faire sa toilette
- S'habiller
- Manger
- Être continent

## QUELS SONT LES TESTS POUR UNE PERSONNE QUE L'ON SOUPÇONNE D'AVOIR LA MALADIE D'ALZHEIMER ?

Le médecin ou un membre de son équipe fait des tests cognitifs simples tels que le *Mini Mental State Examination* (MMSE)



élaboré par le Dr Barry Reisberg, à New York, qui n'établit pas le diagnostic en soi, mais qui mesure certains aspects du fonctionnement intellectuel de la personne : l'orientation par rapport au temps et à l'espace, la capacité de se rappeler trois mots, épeler, lire, écrire, copier un dessin. Le résultat, exprimé sur 30 points, peut être influencé par le degré de scolarisation et de nervosité.

Quand ce test est normal ( $> 26/30$ ), il est habituel de faire passer le *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), développé par le Dr Ziad Nasreddine, de Brossard, qui examine plus en profondeur les capacités intellectuelles dites « exécutives » et comporte la réalisation du dessin d'une horloge et la vérification de la capacité de se rappeler en différé cinq mots (la pondération est également sur 30 points). Des exemples d'horloges où il fallait indiquer 11 h 10 sont illustrés à la [figure 7](#).

Si ces tests se révèlent normaux, mais que les plaintes mnésiques sont potentiellement dérangeantes de façon significative pour le travail de la personne, une évaluation neuropsychologique faite par un ou une psychologue peut être demandée pour explorer en profondeur la mémoire, le langage et les habiletés à prendre des décisions ou à s'adapter à des situations nouvelles.

Un bilan de santé général est alors effectué au moyen d'une prise de sang pour vérifier s'il y a une anémie, un problème de la thyroïde, du foie ou des reins, ou encore une carence en vitamines, surtout la B<sub>12</sub>. Il n'existe pas actuellement de test génétique de routine pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

Une tomodensitométrie du cerveau sans colorant (*CAT scan* ou *CT scan* en anglais, ou tomographie axiale calculée par ordinateur [TACO]) est pratiquée le plus souvent pour s'assurer qu'il n'y a pas de tumeur, trop de liquide dans les ventricules ou d'hématome sous-dural (très rare), ou de petites thromboses cérébrales (assez fréquentes).

Le diagnostic différentiel de maladie d'Alzheimer tiendra compte de l'ensemble des symptômes et des anomalies trouvées au cours de l'investigation. Il est fréquent que la maladie d'Alzheimer soit associée à de l'athérosclérose au cerveau ou à un faible taux de vitamine B<sub>12</sub> dans le sang. Cela ne change pas le diagnostic principal, c'est-à-dire la maladie d'Alzheimer. Une dépression légère peut coexister, surtout au début de la maladie.

### Histoire de cas typique de l'apparition de la maladie d'Alzheimer

Mme Dupuis est âgée de quatre-vingt-deux ans. Elle vit seule depuis le décès de son mari, il y a dix ans. Sa fille a remarqué que sa mère téléphone moins souvent et qu'elle a cessé d'aller à la chorale, activité qu'elle aimait pourtant beaucoup. Des factures non payées s'accumulent dans un tiroir. Le réfrigérateur contient de la nourriture périmée. Lors d'une visite de sa fille, qui lui faisait part de son inquiétude, Mme Dupuis s'est fâchée. Elle a blâmé la voisine pour son étourderie, car celle-ci lui aurait volé un bijou qu'elle ne retrouve plus.

### CE QUE LE MÉDECIN DIT AU PATIENT DIAGNOSTIQUÉ

Il est habituel d'avertir le plus tôt possible une personne de confiance (le conjoint ou un enfant) de la possibilité d'une maladie d'Alzheimer. Le patient sera prévenu qu'il y a un problème médical réel et sera félicité d'être venu aussi tôt, ce qui permettra de traiter rapidement le problème de mémoire, et possiblement d'en prévenir des complications. Les mots « démence » et « Alzheimer » sont à éviter, à moins que le

patient ne pose une question très précise. Dans ce cas, une réponse honnête est donnée, sauf s’il y a un risque de réaction catastrophique, c’est-à-dire une réaction dépressive ou une angoisse intense pouvant causer beaucoup de détresse et possiblement mener à un geste suicidaire. Un rapport de confiance entre le médecin et le patient est préférable à un lien empreint de secrets, car des décisions doivent être prises assez rapidement pour choisir devant un notaire ou un avocat un mandataire en cas d’incapacité à qui on donnera également une procuration générale.

La sécurité financière, la capacité ou non de conduire une voiture ou de se déplacer seul dans les transports en commun et l’utilisation d’équipements de cuisine doivent toutes être évaluées. La *Grille d’évaluation de la sécurité des personnes souffrant de démence et vivant à domicile*, développée par l’équipe de la Dre Louise Poulin de Courval, de Montréal, facilitera cette évaluation (voir plus bas) en aidant à déterminer si la personne a besoin de supervision à domicile.

## Un exemple d’évaluation par un médecin de famille

Mme Dupuis accepte d’aller chez le médecin pour que sa fille lui « fiche la paix ». Après une révision des symptômes, l’histoire familiale est étudiée : sa mère était confuse dans les dernières années de sa vie et est morte à quatre-vingt-douze ans. Il n’y a pas de dépression évidente. Elle ne prend pas de médicaments, sauf des suppléments de calcium. Son test MMSE de 19 sur 30 est anormal pour une personne qui a sept ans de scolarité. Elle s’est trompée du jour, de la date, du mois, de l’année, de la ville, du pays, du nom de l’endroit et de l’étage, elle a oublié deux mots sur trois, et n’a pu copier le dessin de deux pentagones qui se chevauchent. De plus, elle n’a pu dessiner

une horloge indiquant 11 h 10. Son bilan sanguin est normal, excepté le niveau de vitamine B<sub>12</sub>, à la limite inférieure de la normale. Sa tomodensitométrie cérébrale montre une atrophie normale pour son âge et quelques changements ischémiques autour des ventricules.

Le test MMSE est refait deux mois plus tard, et le résultat est maintenant de 18 sur 30.

### Exemple de la façon adéquate de parler au patient des résultats de ses tests

Mme Dupuis interroge son médecin pour savoir ce qui lui arrive.

- Est-ce la même maladie que celle que ma mère a eue ?
- Possiblement. Vos pertes de mémoire sont dues au vieillissement du cerveau, car le scan n'a pas montré de signes de thrombose cérébrale. À part un niveau de vitamine B<sub>12</sub> un peu bas, vous avez une bonne santé générale. Accepteriez-vous que l'ergothérapeute du CLSC aille faire une visite chez vous pour vérifier si tout y est sécuritaire ?

### GRILLE D'ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ

- Aidant naturel et environnement
- Usage du tabac
- Feu et brûlures
- Nutrition
- Intoxication alimentaire et substances toxiques
- Médication et problèmes de santé
- Errance et adaptation aux changements de température

## Histoire d'une personne qui consulte un spécialiste au sujet de sa mémoire

M. Tremblay est professeur à l'université. Âgé de soixante-quatre ans, il s'inquiète à propos de sa mémoire, car il a maintenant de la difficulté à préparer ses cours et à retenir le nom de ses étudiants. Il perd parfois le fil de ses idées pendant les cours et dépend de plus en plus de ses notes. Sa mère est morte de la maladie d'Alzheimer à soixante-dix ans. Le résultat de son test MMSE est de 29 sur 30, celui de son test MoCA est de 26 sur 30. On l'envoie donc passer des tests neuropsychologiques, qui démontrent un déficit significatif de sa mémoire récente par rapport à son groupe d'âge et à son degré de scolarisation. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) révèle une atrophie des hippocampes et la tomographie par émission de positons avec fluorodéoxyglucose (TEP-FDG) montre une réduction du métabolisme dans les régions pariétales et cingulaires. Le spécialiste conclut à une maladie d'Alzheimer au stade initial.

M. Tremblay veut connaître son diagnostic afin de pouvoir prendre une retraite anticipée et en profiter. L'université et la Régie des rentes du Québec acceptent cette demande d'invalidité.

## EST-IL NÉCESSAIRE DE CONSULTER UN SPÉCIALISTE ?

Les médecins de famille ont été formés pour poser le diagnostic de la maladie d'Alzheimer et en assumer la prise en charge. Il est recommandé de vérifier le diagnostic en consultant un spécialiste – neurologue, gériatopsychiatre ou gériatre – si la personne atteinte est jeune au début de la maladie (moins de soixante-cinq ans), s'il y a incertitude quant au diagnostic, s'il



n'y a pas de réponse significative au traitement habituel, ou si le malade souhaite participer à la recherche.

Le spécialiste referra l'histoire médicale et l'examen physique, s'assurera que les prises de sang et la tomодensitométrie cérébrale ont été faites. Dans certains cas, des tomодensitométries supplémentaires du cerveau seront demandées: 1) une IRM pour voir s'il y a de l'atrophie généralisée ou focale, s'il y a de petits infarctus dans certaines régions dites «stratégiques» pour la mémoire telles que le thalamus ou la tête du noyau caudé, et 2) une TEP-FDG pour voir si ce sucre radioactif est utilisé de façon homogène dans les différentes régions du cerveau (figures 8 et 9).

Une IRM en présence de la maladie d'Alzheimer montre une atrophie du cerveau dans son ensemble, mais en particulier dans la région des hippocampes. La TEP-FDG démontre pour sa part une réduction du métabolisme (donc indirectement une réduction du nombre de cellules nerveuses et de leurs connexions et synapses) dans les régions temporo-pariétales du cerveau et dans la région du cingulum postérieur.

La combinaison des tests de mémoire, de l'IRM et de la TEP pourrait permettre le diagnostic de la maladie d'Alzheimer alors que les symptômes sont encore très légers. Dans certains pays, on procède également à une ponction lombaire (PL) pour mesurer, dans le liquide céphalorachidien, le taux de deux protéines dont on sait que les niveaux sont anormaux dès le début de la maladie d'Alzheimer: la protéine  $\beta$ -amyloïde, qui est basse, et la protéine tau, qui est généralement haute. Une TEP utilisant un marqueur de l'amyloïde, la protéine qui se dépose dans le cerveau de toutes les personnes ayant la maladie d'Alzheimer, est actuellement disponible. Une TEP démontrant l'étendue des dépôts de la protéine tau anormale est en développement. L'ensemble des



tomodensitométries cérébrales disponibles à ce jour pour établir le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est résumé dans le tableau de la page 46.

Un groupe de chercheurs dirigés par le Dr Bruno Dubois, à Paris, a proposé que ces tests (les tomodensitométries cérébrales et l'examen du liquide céphalorachidien) soient à eux seuls suffisants pour poser un diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer même s'il n'y a pas de problème autre que des pertes de mémoire – stade dit « de prédémençe » ou « prodromal » de la maladie d'Alzheimer. Un autre groupe de travail dirigé par la Dre Reisa Sperling, à Boston, a proposé que toute personne qui a dans son cerveau des quantités anormales des protéines amyloïdes et tau soit considérée comme ayant la maladie d'Alzheimer, ce qui ne fait pas l'unanimité chez les chercheurs et les cliniciens.

Le besoin de tomodensitométrie ou de PL est assez rare, la majorité des patients atteints de la maladie d'Alzheimer étant déjà à la retraite, et la maladie étant cliniquement bien évidente. Cela dit, le diagnostic doit être posé rapidement chez des professionnels de la santé (médecins, infirmières, pharmaciens...), chez des personnes qui gèrent des finances, ou chez toute personne pour qui des oublis ou des erreurs de jugement dans leur travail peuvent avoir des conséquences regrettables pour les autres et pour eux-mêmes. Par contre, un diagnostic très précoce n'est pas sans danger, car la personne comprend tout ce que ce diagnostic implique, et il y a alors risque de réaction catastrophique. Pour le moment, il n'y a pas de traitement disponible à ce stade de la maladie d'Alzheimer, et les tests supplémentaires (IRM, TEP et analyse du liquide céphalorachidien) coûtent relativement cher. Il est généralement recommandé que l'information sur les résultats des tests diagnostiques soit révélée de façon progressive aux personnes atteintes, après avoir évalué le risque de réaction catastrophique, et de ne

pas généraliser ce type de diagnostic très précoce tant qu'il n'y aura pas de possibilités de participer à des recherches thérapeutiques.

## Tomodensitométries cérébrales utilisées dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer

**Tomographie axiale calculée par ordinateur (TACO ou CT scan)**

Examen de base pour éliminer les possibilités d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), de tumeurs, d'hématomes et d'hydrocéphalie.

**Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

Examen plus spécialisé pour détecter la présence de changements ischémiques plus petits qu'un AVC et l'atrophie des régions du cerveau en cause dans la mémoire (hippocampes, lobes temporaux). S'il est fait à répétition, il est possible de mesurer la vitesse de l'atrophie du cerveau dans son entier (1% par année normalement!).

**Tomographie par émission de positons après injection de fluorodéoxyglucose (TEP-FDG)**

Examen en spécialité pour évaluer le métabolisme des régions du cerveau les unes par rapport aux autres. Dans la maladie d'Alzheimer, il y a hypométabolisme précoce (parfois avant l'apparition des symptômes) dans les régions temporo-pariétales et le cingulum postérieur.

**Tomographie par émission de positons après injection d'un produit s'attachant chimiquement aux fibrilles d'amyloïde (TEP-amyloïde)**

Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, ce test révèle des dépôts élevés dans les régions antérieures du cerveau plusieurs années avant l'apparition des symptômes.

## En résumé

### **Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer**

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est fait par un médecin de famille, parfois de concert avec un spécialiste. Le diagnostic est précis à 85 % lorsque les symptômes sont typiques : mémoire récente qui diminue progressivement, autre domaine intellectuel touché, difficultés éprouvées dans les activités de tous les jours. L'évaluation est simple dans la majorité des cas : test MMSE, prises de sang, tomographie axiale calculée par ordinateur (*CT scan*). Lorsque les symptômes sont très légers, mais qu'il est urgent de poser un diagnostic, des tests supplémentaires – neuropsychologie, IRM, TEP-FDG, TEP-amyloïde ou ponction lombaire – sont nécessaires.



## CHAPITRE 4

# L'évolution naturelle de la maladie d'Alzheimer

Traditionnellement, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer était posé lorsqu'il y avait suffisamment de symptômes pour dire qu'il y avait « démence », dont la cause la plus probable est davantage la maladie d'Alzheimer que les accidents vasculaires cérébraux ou la maladie de Parkinson. Mais les symptômes qui précèdent la démence sont souvent subtils et ils progressent lentement. C'est pourquoi les chercheurs s'intéressent de plus en plus à ce stade dit « prédémentiel » ou « prodromal » de la maladie d'Alzheimer, car il permettrait possiblement un traitement précoce visant à arrêter ou à ralentir la progression de la maladie. Une fois la démence bien présente, la progression est plus ou moins prévisible sur huit à dix ans. Il est donc important de connaître l'évolution naturelle de la maladie d'Alzheimer pour anticiper les étapes à venir. Ce chapitre explique la progression de la maladie du début jusqu'à la fin, ce qui vous aidera à mieux comprendre les traitements actuels et en développement présentés dans les chapitres suivants.

## LES STADES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

La classification la plus employée dans le monde est l'Échelle de détérioration globale (EDG ou *Global Deterioration Scale*) du Dr Barry Reisberg, de New York, qui comporte sept stades (figure 10).

Le stade 1 s'applique à toute personne qui vieillit normalement, mais également aux personnes susceptibles de développer la maladie d'Alzheimer un jour. Le taux de risque varie beaucoup d'un individu à l'autre selon l'histoire familiale (donc le bagage génétique) et ce qui se passe au cours de sa vie (degré de scolarisation, tension artérielle haute, etc.). Nous décrirons plus loin comment nous pouvons déterminer le risque de développer la maladie d'Alzheimer et l'intérêt de préparer une approche de prévention primaire, c'est-à-dire la prévention avant l'apparition de tout symptôme.

Le stade 2 de la maladie est celui des « troubles cognitifs subjectifs » (*Subjective Cognitive Impairment* ou SCI). L'impression que le cerveau ralentit est bien connue de tous, surtout après cinquante ans. Passé cet âge, il est difficile (bien que pas impossible) d'apprendre une autre langue, nous sommes plus lents à nous adapter aux changements, nous oublions le nom de gens connus... Tout cela est normal. Cependant, si une personne qui pratiquait des activités d'un certain calibre intellectuel remarque un ralentissement au travail ou dans ses loisirs complexes (jouer au bridge, par exemple) sur une période relativement courte (de l'ordre d'une année), cela mérite une évaluation par son médecin de famille. La majorité des personnes ayant de tels symptômes ne progressent pas vers la maladie d'Alzheimer ; cependant, il pourrait s'agir d'une occasion de prévention « secondaire » de la maladie, puisque des symptômes sont déjà présents chez l'individu.



Le stade 3 est celui qui a généré le plus de recherches depuis cinq à sept années, car il permettrait possiblement un traitement très précoce de la maladie d'Alzheimer visant l'interruption ou le ralentissement de la progression. Il est habituellement désigné par l'expression « troubles cognitifs légers » (*Mild Cognitive Impairment* ou MCI). À ce stade, selon l'âge de la personne, son bagage génétique et d'autres marqueurs biologiques en cours de développement (voir le chapitre 3 sur le diagnostic), la probabilité de progression vers la maladie d'Alzheimer est de l'ordre de 15 % par année sur cinq ans (donc 75 % de risque), après quoi le risque diminue. Certaines études épidémiologiques effectuées sur de grandes populations suggèrent que la majorité des personnes atteignant le stade 3 ne périssent pas davantage et retournent même à la normale. Il y a par conséquent nécessité de préciser les critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer très précoce et de les valider tel qu'il est proposé par Mayeux et ses collaborateurs en 2011. Cependant, beaucoup de traitements expérimentaux sont mis à l'essai au stade 3 pour les personnes qui sont diagnostiquées comme ayant une maladie d'Alzheimer très précoce, c'est-à-dire sans troubles fonctionnels importants ou sans démence.

Le stade 4 est celui où la maladie d'Alzheimer est habituellement reconnue par tout le monde (famille, amis, voisins), mais souvent niée par la personne atteinte. Cette « anosognosie », ou l'absence de conscience par la personne de ses difficultés fonctionnelles, diminue un peu le fardeau pour elle, mais l'augmente pour sa famille. La personne peut habituellement conduire sa voiture dans des endroits familiers et travailler à des tâches simples et routinières, cuisiner pour elle-même ou pour deux personnes, mais pas pour toute la famille en visite. Elle a besoin de conseils pour des décisions financières complexes, mais peut aller elle-même au comptoir de la banque (pas au guichet automatique) pour faire un dépôt ou un retrait.

Le stade 5, dit « de démence modérée », est celui de l'apparition du besoin d'aide pour les soins personnels : on devra choisir les vêtements pour le malade, lui suggérer de prendre une douche... La conduite automobile devient impossible et les sorties à pied se limitent au voisinage immédiat, à moins que la personne porte un bracelet d'identification. Des symptômes comportementaux comme l'irritabilité peuvent apparaître. Souvent, l'aidant naturel consulte la Société Alzheimer pour assister à des séances d'information ou se joindre à un groupe de soutien. Il devient difficile de laisser la personne malade seule à domicile, car elle pourrait laisser allumé un élément chauffant de la cuisinière, oublier un robinet qui coule, laisser une porte ouverte ou déverrouillée.

Le stade 6, dit « de démence sévère », se distingue par une accélération des difficultés fonctionnelles et l'apparition de troubles de comportement de type « agressivité et agitation », surtout au moment de la toilette personnelle ou en soirée (syndrome du crépuscule). La personne pourrait ne plus reconnaître son conjoint, ce qui cause parfois des crises où celui-ci est expulsé du lit, de la chambre ou même de la résidence. Le fardeau augmente pour les proches, qui chercheront à ce stade de l'aide extérieure pour le bain et l'accompagnement à domicile, et qui songeront sérieusement à l'hébergement de longue durée.

Le stade 7, appelé « démence très sévère à terminale », est marqué par une dépendance totale pour tous les aspects du quotidien. Des changements moteurs compromettent l'équilibre à la marche, ce qui confine graduellement la personne au fauteuil roulant, à la chaise gériatrique, puis à l'alitement complet. Le langage verbal disparaît, bien qu'une communication non verbale (réaction au toucher ou au ton de la voix) reste présente pendant longtemps. Le malade a de la difficulté à avaler (dysphagie) et s'étouffe en buvant et en

mangeant, ce qui entraîne des pneumonies d'aspiration, qui sont la cause habituelle du décès, qui survient de huit à dix ans après le stade 3.

## L'IMPACT IMMÉDIAT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER EN FONCTION DE SA PROGRESSION

### La conduite automobile

Habituellement, il y a peu de difficultés, au stade 4 de la maladie d'Alzheimer, pour la conduite automobile, si la personne se limite aux trajets qu'elle connaît bien. L'accompagnement par une personne agissant comme « navigateur » est recommandé par le médecin et parfois exigé par l'organisme qui délivre les permis de conduire.

Au stade 5, il est rare qu'une personne soit autorisée à conduire une voiture, à moins de réussir un test sur route avec un ergothérapeute ou un autre examinateur qualifié, et de toujours se faire accompagner par un adulte.

Le retrait du permis de conduire est souvent une expérience pénible pour la personne atteinte et, par rebond, pour toute sa famille. Certains malades ne pardonnent pas au médecin qui a fait le rapport à l'organisme émetteur des permis de conduire. Parfois, la personne est recommandée à un spécialiste spécifiquement pour la faire déclarer inapte à conduire, de manière à protéger la relation thérapeutique entre elle et son médecin de famille. Toute personne atteinte de la maladie d'Alzheimer devra arrêter de conduire un jour, et il est possible d'anticiper avec la famille cette étape de la maladie, parfois en encourageant le partenaire à apprendre à conduire, en déménageant plus près des transports en commun ou en élargissant le réseau social pour trouver des chauffeurs bénévoles.

## **Le travail à l'extérieur**

Au stade 3, toute personne est autonome et indépendante dans ses activités habituelles de tous les jours. Cependant, des professionnels (par exemple des médecins, des infirmières, des pharmaciens, des avocats, des comptables, des enseignants) ayant des responsabilités sociales élevées peuvent devoir cesser de travailler à cause du risque d'erreurs professionnelles. Une évaluation neuropsychologique au cours de laquelle on accordera une attention spéciale à la mémoire de travail et aux capacités exécutives est habituellement requise et parfois répétée de six à douze mois plus tard. Les nouveaux critères de diagnostic pour la maladie d'Alzheimer très précoce proposés par Dubois et ses collègues (2007, 2010) et présentés dans le chapitre précédent, ajoutés à l'utilisation de l'imagerie cérébrale, pourraient faciliter l'obtention d'un rapport d'invalidité pour des raisons médicales. En revanche, une personne qui a un travail manuel ou routinier sans danger pour elle-même ou pour autrui peut continuer aux stades 3 et 4 en évitant les changements de tâches. L'interaction sociale permise par un travail est d'ailleurs thérapeutique pour la personne. Même au stade 5, certains malades se rendent au siège de l'entreprise familiale pour garder le contact avec les plus vieux clients et rester proches de leur vie antérieure.

## **L'exécution de documents légaux**

Avec l'aide d'un avocat ou d'un notaire, il est fortement recommandé de rédiger avant le stade 5 une procuration générale et un mandat de protection. Le mandataire désigné (appelé en France la « personne de confiance ») pourra ainsi progressivement aider la personne atteinte de la maladie d'Alzheimer à gérer ses finances et à prendre des décisions concernant ses soins médicaux. Il est possible (et souhaitable) de désigner deux mandataires qui se partageront la tâche.

Sinon, il faut désigner un mandataire de remplacement au cas où le premier mandataire ne pourrait plus exercer son rôle.

Rédiger ou modifier un testament est d'une complexité plus grande que désigner un mandataire. Et, quel que soit le stade de la maladie d'Alzheimer, il y a un risque de contestation par un membre de la famille insatisfait du partage du patrimoine après le décès. Aussi, une évaluation spéciale par un expert est souhaitable pour déterminer la compétence à tester, ce qui diminue ainsi le risque de litige coûteux plus tard.

Lors de la rédaction du mandat de protection, il est souhaitable de préciser ses préférences pour différentes options concernant les situations qui se présenteront au cours de la maladie d'Alzheimer : sa participation à la recherche médicale (préciser si l'on est intéressé et, si c'est le cas, quel degré de risque serait acceptable), sa nutrition, s'il y a difficulté à avaler, et le traitement de la pneumonie, s'il n'y a plus de qualité de vie. Le mandataire aura le dernier mot au moment où des décisions seront à prendre, mais sa tâche sera facilitée si la personne atteinte de la maladie d'Alzheimer a indiqué ses préférences au préalable.

La possibilité de choisir l'aide médicale à mourir (suicide assisté médicalement) est de plus en plus demandée par les personnes à risque ou au début de la maladie.

## Conduire quand on est atteint de la maladie d'Alzheimer

Mme Gagné a l'habitude de conduire son automobile pour aller rendre visite à sa fille. Cela implique un trajet sur une autoroute et la traversée d'un pont. Un jour, en raison de travaux de réfection, le pont est fermé et un détour est nécessaire. Mme Gagné s'égaré et doit téléphoner chez elle pour retrouver son chemin.

## **L'Alzheimer et les finances**

M. Gendron ne peut plus rédiger ses chèques et les signer de façon fiable, et un étranger lui a emprunté 500 dollars en argent comptant. La fille de M. Gendron demande au médecin de famille ce qu'il est possible de faire pour protéger les biens de son père.

## **Travail et vie sociale au-delà de la maladie d'Alzheimer**

Mme Simard a toujours travaillé à l'épicerie de sa famille. Elle ne peut plus calculer la monnaie à rendre aux clients à la caisse, mais elle aime passer la journée à jaser avec ceux qu'elle connaît depuis longtemps.



## En résumé

### **L'évolution naturelle de la maladie d'Alzheimer**

Les sept stades de la maladie d'Alzheimer sont des points de repère utiles tant en recherche que dans la pratique clinique auprès des patients. Ils permettent en effet d'évaluer où une personne atteinte en est quant à ses activités habituelles. L'aptitude à conduire une automobile doit être évaluée périodiquement. La capacité de maintenir un travail régulier dépend des responsabilités de la personne et des conséquences d'erreurs possibles dans ce travail. La rédaction d'un mandat de protection et d'une procuration générale est recommandée dès le début de la maladie d'Alzheimer. Il est souhaitable d'y indiquer ses préférences pour la prise en charge pendant la maladie, surtout pour les stades très avancés. Enfin, le fait d'avoir à apporter un changement à un testament nécessite une évaluation spécialisée.



## CHAPITRE 5

# Les traitements actuels de la maladie d'Alzheimer

Les sept stades de la maladie d'Alzheimer ont été définis dans le chapitre précédent. Le présent chapitre décrit ce que l'on peut faire à chaque étape pour diminuer les risques pour la personne atteinte ou, s'il y a lieu, réduire ou pallier ses symptômes. Certains traitements obligent à effectuer des changements de style de vie (stades 1, 2 et 3), d'autres nécessitent l'usage de médicaments (stades 4, 5 et 6). Le stade 7 est une étape de soins palliatifs.

### **AU STADE 1 (PAS DE SYMPTÔMES NI DE DÉFICITS COGNITIFS MESURABLES)**

Démarche élaborée par le Dr Zaven Khachaturian, la prévention primaire, qui vise à retarder l'apparition des symptômes de la maladie d'Alzheimer chez les gens qui vieillissent, est une stratégie importante dans le domaine sociosanitaire. En effet, si l'on retardait actuellement de cinq ans l'apparition des

symptômes de la maladie d'Alzheimer, il y aurait 50 % moins de gens atteints en moins d'une génération ; un report de dix ans diminuerait la prévalence de 90 % ! Cela est théoriquement possible grâce à la connaissance des facteurs de risque et de protection en cause dans la maladie d'Alzheimer. Ces facteurs seront présentés plus en détail au chapitre 7.

Il suffirait de modifier certaines habitudes de vie et/ou de traiter les maladies qui prédisposent à la maladie d'Alzheimer. Cependant, il faudrait pouvoir le prouver de façon prospective, c'est-à-dire avec des groupes de volontaires qui auraient un risque égal au départ et qui accepteraient de suivre un traitement alloué au hasard pour des périodes prolongées (de cinq à sept ans). C'est tout à fait dans l'ordre du possible ; l'étude SystEur, dirigée par la Dre Françoise Forette, à Paris, a démontré qu'un contrôle plus serré de l'hypertension artérielle pendant cinq années diminue de moitié le risque de démence (causée surtout par la maladie d'Alzheimer).

L'étude GEM, dirigée par le Dr Steven DeKosky, à Pittsburgh, a comparé les effets du ginkgo biloba (un antioxydant d'origine végétale) et d'un placebo pendant sept années, bien que ses travaux n'aient pu montrer de différences entre le groupe qui a pris un placebo et le groupe qui a pris du ginkgo.

Une équipe dirigée par la Dre Miia Kivipelto, à Helsinki, a de son côté démontré qu'il est possible de dresser un bilan des facteurs de risque pour la maladie d'Alzheimer vers l'âge de cinquante ans et de prédire ainsi qui sera atteint de cette maladie vingt ans plus tard : un pointage de 10 à 11 était associé à un risque de 7,4 % et un pointage de 12 à 15, à un risque de 16,4 % (figure 11). Ce bilan, appelé « *Dementia Risk Score* », pourrait servir d'outil en médecine générale pour informer les personnes intéressées par leur taux de risque et motivées à agir en conséquence.

Un bilan de ce type pourrait être employé dans des études prospectives pour choisir des participants à risques comparables

parmi des volontaires intéressés. Il faudrait sans doute ajouter à ces facteurs de risque le génotype apoE4. Nous reviendrons sur les facteurs de risque d'ordre génétique un peu plus loin dans ce livre. Toutefois, de nouveaux tests tels que la mesure des niveaux de  $\beta$ -amyloïde dans le liquide céphalorachidien (obtenu par ponction lombaire) et la tomographie à positon avec ligands pour la  $\beta$ -amyloïde ont été suggérés (Jack et coll., 2010) et sont de plus en plus courants dans la pratique médicale en Europe. En Amérique du Nord, ces nouveaux outils diagnostiques ne sont utilisés que dans le cadre formel de la recherche médicale. Il existe une ouverture de la part des autorités réglementaires américaine et canadienne visant l'utilisation de ces biomarqueurs, mais il va de soi que le coût élevé de tels tests provoque toujours des réticences de la part des gouvernements.

En attendant les résultats des études prospectives de prévention, qui sont menées conjointement avec les grands réseaux de recherche sur la maladie d'Alzheimer, les personnes soucieuses de leur santé peuvent consulter leur médecin de famille pour établir leur bilan de risques, de préférence avant l'âge de soixante ans!

### FACTEURS DE RISQUE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

- Âge
- Sexe (féminin)
- Faible scolarisation
- Abus d'alcool
- Hypertension artérielle
- Diabète sucré

## FACTEURS DE PROTECTION CONTRE LA MALADIE D'ALZHEIMER

- Haut degré de scolarisation
- Vin rouge en quantité modérée
- Exercice physique
- Activités intellectuelles
- Réseau social

### AU STADE 2 (SYMPTÔMES LÉGERS SANS ATTEINTE COGNITIVE MESURABLE)

La prévention secondaire chez les gens qui n'ont pas la maladie d'Alzheimer, mais qui sont à plus haut risque, pourrait se faire par la modification des habitudes de vie associées aux facteurs de risque, comme pour les traitements au stade 1.

Cependant, il est possible de terminer les études au stade 2 plus rapidement qu'au stade 1, comme l'a démontré une étude dirigée par le Dr Bruno Vellas, à Toulouse, qui a comparé les effets du ginkgo biloba et d'un placebo pendant cinq ans au stade 2 plutôt que pendant sept ans au stade 1. Il faut toutefois souligner que le traitement dispensé au cours de cette étude n'a pas permis de retarder l'apparition de la maladie d'Alzheimer.

### AU STADE 3 (SYMPTÔMES LÉGERS AVEC ATTEINTE COGNITIVE MESURABLE MAIS SANS DÉCLIN FONCTIONNEL, OU TROUBLES COGNITIFS LÉGERS)

La cohorte de personnes parvenues au stade 3 a généré beaucoup d'intérêt et de recherches (revues par Gauthier et coll., 2006). Plusieurs essais cliniques comparant des médicaments avec un placebo ont été réalisés, mais sans succès notable,



pour diminuer les symptômes (étant légers, ils sont difficiles à réduire) ou pour retarder la progression vers le stade 4 (démence légère).

Il faut dire que les causes d'oublis occasionnels chez ces personnes peuvent être diverses et multiples : dépression, épuisement professionnel, apnée du sommeil, déficience en vitamine B<sub>12</sub>, abus de médicaments, malnutrition, hypothyroïdisme, etc. Le traitement approprié dépendra donc des causes des symptômes.

Si l'on élimine les autres causes possibles d'oublis, on peut constater la présence d'une maladie d'Alzheimer précoce (voir le chapitre 3 sur le diagnostic). Les conseils de prévention décrits pour les stades 1 et 2 de la maladie d'Alzheimer s'appliquent ici, avec un suivi plus rapproché et un traitement plus vigoureux des facteurs de risque vasculaires tels que le diabète, l'hypertension, l'obésité et l'hypercholestérolémie.

Il n'y a pas, actuellement, de « médicaments pour la mémoire » pour les personnes parvenues au stade 3, mais l'entraînement intellectuel (*cognitive training*) est à l'essai, et les résultats de l'équipe dirigée par la Dre Sylvie Belleville, à Montréal, sont très encourageants. Mise en garde, toutefois : les jeux dédiés à l'entraînement cérébral qui se sont multipliés ces dernières années, que ce soit en ligne ou sur téléphone intelligent, sont engageants et même amusants, mais, trop souvent, leurs bienfaits tant vantés sont clairement exagérés. Il arrive que certaines personnes s'améliorent à un jeu donné, mais rien ne montre ou ne prouve que leurs performances à ce jeu précis améliorent leurs fonctions cognitives dans la vie de tous les jours. En fait, les études scientifiques rigoureuses portant sur la stimulation cognitive tendent à montrer le contraire ; les experts suggèrent plutôt des activités de stimulation cérébrale complexes telles que le tai-chi, les cours de cuisine, des recherches en généalogie et sur les ancêtres, le bridge et même l'apprentissage d'une nouvelle langue.

La combinaison de l'entraînement intellectuel et d'exercice physique sous supervision, ou « traitement multidomaines », est déjà à l'essai dans plusieurs villes du monde, y compris à Montréal sous la supervision du Dr Louis Bherer à l'Université de Montréal.

## AU STADE 4 (DÉMENCE LÉGÈRE)

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer aux stades légers doit être abordé avec la personne de confiance et, si cela est possible, avec la personne atteinte (voir le chapitre 3 sur le diagnostic). Il peut être utile de consulter les sociétés Alzheimer afin de se renseigner sur la maladie. La santé générale de la personne atteinte (et celle de l'aidant !) doit être évaluée : il faut vérifier si l'alimentation est adéquate, optimiser la vision et l'audition, contrôler les facteurs de risque vasculaires (hypertension artérielle, diabète, fibrillation auriculaire). Il faut éliminer les médicaments qui ont des effets négatifs sur la mémoire, en particulier ceux qui sont destinés au contrôle de la vessie.

Des symptômes dépressifs sont souvent présents et peuvent justifier un traitement à l'aide d'un antidépresseur agissant sur les taux de sérotonine (citalopram, sertraline) ou de noradrénaline (venlafaxine). La réponse thérapeutique est habituellement bonne et rapide (entre deux et quatre semaines) à des doses plus faibles que celles qui sont utilisées pour une dépression majeure chez une personne plus jeune. L'usage de ces médicaments est interrompu habituellement après six à douze mois, car la personne perd la conscience de sa maladie, et son humeur s'améliore avec le temps. Les effets secondaires possibles (mais rares) incluent la somnolence ou l'excitation, la perte de libido et le tremblement des mains.

Les changements cognitifs – mémoire, langage, orientation, jugement – requièrent l'administration de médicaments agissant directement sur le taux d'acétylcholine, le transmetteur chimique produit par le cerveau qui permet d'accumuler des souvenirs et de réaliser des apprentissages. Ces médicaments sont présentement au nombre de trois en Amérique et en Europe : le donépézil, la rivastigmine et la galantamine.

Ces médicaments agissent en bloquant une ou deux des enzymes qui dégradent l'acétylcholine cérébrale : ils sont appelés des « inhibiteurs de cholinestérase » (figure 12).

Ces différences d'inhibition d'une enzyme (acétylcholinestérase [AChE]) ou l'autre (butyrylcholinestérase [BuChE]) et l'activation des récepteurs nicotiniques ne semblent pas être associées à des écarts importants d'efficacité clinique, du moins sur six à douze mois. Les doses maximales actuelles sont de 10 mg/jour pour le donépézil, de 12 mg/jour pour la rivastigmine par voie orale, de 13,3 mg/jour pour le timbre cutané de rivastigmine, et de 24 mg/jour pour la galantamine. La réponse thérapeutique est variable : l'état de certaines personnes s'améliore de façon évidente en huit à douze semaines avec un retour de l'intérêt pour des passe-temps ou des tâches de tous les jours qu'elles avaient délaissés. L'état d'autres personnes (la majorité) est décrit comme stable par leurs familles, avec parfois moins d'anxiété.

Cette stabilisation des symptômes peut durer d'un à deux ans, et est suivie d'un lent déclin. D'autres patients, environ 30 %, démontrent un déclin rapide de leurs facultés intellectuelles et de leur capacité fonctionnelle, quel que soit le médicament utilisé. Ces personnes sont habituellement plus jeunes, de sexe féminin et de scolarisation plus élevée.

Les effets secondaires possibles sont mentionnés dans la figure 13 et varient peu d'un médicament à l'autre. Heureusement,

ils peuvent être évités en grande partie par la prise du médicament le matin au petit-déjeuner, à doses progressives. Le timbre cutané de rivastigmine évite beaucoup de ces effets secondaires parce que le médicament ne passe pas par l'estomac. De plus, comme ce médicament est métabolisé par le rein plutôt que le foie, il offre l'avantage de minimiser les interférences avec d'autres médicaments utilisés couramment pour traiter les maladies chroniques comme l'hypercholestérolémie, l'hypertension ou le diabète et qui, eux, sont métabolisés par le foie. Il peut toutefois y avoir une réaction cutanée au timbre (rougeurs et picotements). Un électrocardiogramme est fait avant de commencer la prise de ces médicaments s'il y a une histoire récente de syncope non expliquée ou un pouls ralenti (moins de 60 battements par minute) sans raison évidente.

## AUX STADES 5 ET 6 (DÉMENCE MODÉRÉE À SÉVÈRE)

L'approche thérapeutique à ces stades de la maladie est semblable à celle du stade 4. Il n'est jamais trop tard pour essayer un médicament qui agit sur l'acétylcholine. Certaines études suggèrent que l'effet thérapeutique est plus facile à observer aux stades modérés, parce qu'il y a plus de symptômes à améliorer et que le déclin sans traitement est plus rapide et donc plus évident.

Pour améliorer les facultés intellectuelles – surtout la capacité de s'exprimer verbalement – et diminuer ou prévenir l'agitation ou l'agressivité, la mémantine peut à ce stade être ajoutée aux inhibiteurs de l'acétylcholine. Ce médicament agit sur les récepteurs au glutamate, un transmetteur chimique en cause dans plusieurs actions du cortex cérébral, dans les régions directement associées à la mémoire et

à l'apprentissage. Il est pris oralement en une ou deux doses, jusqu'à une concentration de 20 mg par jour, et est excrété par les reins. Certaines personnes démontrent un meilleur effet thérapeutique à une dose de 10 ou de 15 mg par jour, car elles sont plus désorientées ou agitées à la dose maximale de 20 mg par jour.

Le Dr Oscar Lopez, de Pittsburgh, a démontré qu'un traitement alliant un inhibiteur de l'acétylcholinestérase à la mémantine retardait le besoin de transférer une personne atteinte dans un établissement de soins de longue durée par rapport à la prise d'un inhibiteur seul ou d'aucun inhibiteur. Autrement dit, la progression des symptômes vers les stades avancés de la maladie d'Alzheimer a été retardée de façon importante par la combinaison des deux classes de médicaments. L'addition de médicaments à actions complémentaires est courante dans la pratique médicale, par exemple pour traiter l'hypertension artérielle, l'épilepsie, les migraines et le diabète.

Des troubles de comportement émergent ou s'accroissent aux stades 5 et 6 de la maladie d'Alzheimer : apathie, agressivité, irritabilité et agitation motrice. Le plus difficile, pour un aidant, est une personne qui ne dort pas la nuit, qui ne reconnaît pas sa maison et sa famille, et qui veut « retourner chez elle ». Un antidépresseur comme la trazodone ou la mirtazapine au coucher peut parfois aider, mais il faut souvent prescrire un antipsychotique comme la rispéridone.

Étant donné que les antipsychotiques augmentent un peu le risque d'accident vasculaire cérébral ou même de mortalité, il faut les utiliser à faibles doses et quand il n'y a pas d'autre option. La situation doit être réévaluée aux trois mois, car les symptômes comportementaux ont tendance à s'améliorer spontanément après un certain temps.

Parmi les autres possibilités, il faut mentionner l'éducation proposée aux aidants concernant les troubles de



comportement et les changements environnementaux qui peuvent être apportés, par exemple plus de lumière, moins de bruit ou déplacement de l'heure du bain. L'aromathérapie (notamment l'utilisation de la lavande) devient populaire en Angleterre. Les animaux de compagnie semblent aussi beaucoup aider les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, particulièrement le chat, qui nécessite naturellement moins d'attention de la part du maître. On a noté un gain de poids significatif (appétit) et une augmentation de la qualité des activités de la vie quotidienne dans les unités Alzheimer où on a introduit la zoothérapie féline et canine. L'un de nous (le Dr Poirier) vient de mettre sur pied, en partenariat avec la Fondation Mira au Canada, une étude pilote avec des chiens spécialement formés par l'équipe de Mira pour devenir des partenaires canins, qui aident les patients atteints de la maladie d'Alzheimer à mieux gérer les défis de la vie quotidienne. Une histoire à suivre...

Le déclin fonctionnel s'accroît au fil des stades, et la personne atteinte de la maladie d'Alzheimer qui vit seule a de plus en plus besoin de supervision pour sa sécurité, ce qui touche sa famille, ses amis, ses voisins et les ressources communautaires. Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer préfèrent rester chez elles le plus longtemps possible, mais il faut tenir compte de leur sécurité et de celle d'autrui.

Les personnes qui vivent avec un compagnon ou une compagne sont favorisées par rapport aux personnes seules, mais l'aidant s'épuise et a besoin d'utiliser toutes les ressources disponibles : aide ménagère, aide pour le bain, popote roulante, programme de jour, répit temporaire... Enfin, la décision de placer quelqu'un en hébergement doit être discutée aux stades 5 et 6, avant l'épuisement total de l'aidant.



## AU STADE 7 (DÉMENCE TRÈS SÉVÈRE À TERMINALE)

Dans notre culture, la grande majorité des personnes parvenues à ce stade sont hébergées dans un établissement, mais il est parfois possible de les garder à domicile avec beaucoup d'aide. L'incontinence urinaire et fécale survient, et des chutes répétées mènent au fauteuil roulant puis à l'alitement. Enfin, des difficultés à avaler causent des pneumonies.

La philosophie des soins à ce stade de la maladie d'Alzheimer devient de plus en plus celle des soins palliatifs, en tenant compte des souhaits exprimés par le malade lorsqu'il pouvait le faire, aux stades précédents. De façon plus spécifique, on suspend l'administration de tous les médicaments, sauf ceux qui sont nécessaires au confort, comme l'acétaminophène contre la douleur. Il ne faut pas commencer à alimenter la personne artificiellement par tubes intraveineux, intranasaux ou intragastriques, car cela n'augmente ni la longévité ni la qualité de vie.

Les soins à dispenser en cas de pneumonie doivent être discutés avec le représentant légal : pas de transfert à l'hôpital et soins de confort avec de l'oxygène et de la morphine pour permettre une mort dans la dignité et sans souffrance.

Lorsqu'il y a un intérêt exprimé ouvertement par le malade ou par le représentant légal pour un examen pathologique du cerveau pour des fins diagnostiques et pour la recherche, un arrangement préalable peut être conclu avec une banque de cerveaux, par exemple la Banque de cerveaux Douglas – Bell Canada, à Montréal, ou celle de l'Institut Pasteur et de l'Institut de Paris IV, en France.

Nous verrons au chapitre 9 les grandes décisions familiales qui doivent être prises aux étapes clés de l'évolution de la maladie. Certaines de ces dispositions sont d'ordre légal, alors que d'autres visent la prise en charge des médicaments décrits

dans le présent chapitre. Personne ne devrait faire face seul à ces grandes décisions qui auront des conséquences légales, économiques et familiales importantes si elles n'ont pas été considérées aux moments opportuns par la personne atteinte et sa famille proche.

## En résumé

### **Les traitements actuels de la maladie d'Alzheimer**

La prévention primaire (avant l'apparition de tout symptôme) constitue un espoir pour notre société, puisqu'elle tient compte des facteurs de risque et de prévention. L'efficacité de la prévention secondaire (symptômes sans déficit) sera probablement plus facile à démontrer par des études effectuées auprès de populations à risque connues.

L'interruption de la progression des troubles cognitifs légers de type Alzheimer (stade également appelé « prodrome de maladie d'Alzheimer » ou « Alzheimer au stade de prédémence ») sera étudiée de façon intensive dans les années qui viennent. D'ici là, pour les personnes parvenues aux stades légers à modérés de démence causée par la maladie d'Alzheimer, on peut prescrire deux classes de médicaments agissant sur l'activité des neurotransmetteurs acétylcholine et glutamate. Le stade avancé de la démence requiert une approche de type palliatif. À tous les stades de la maladie d'Alzheimer, la personne doit pouvoir garder sa dignité, et les aidants doivent recevoir toute l'aide disponible dans notre société.



## CHAPITRE 6

# Plus de cent ans de recherche sur les causes et les traitements de la maladie d'Alzheimer

Depuis la découverte originale du professeur Alzheimer, il y a plus de cent ans déjà (1906), la recherche médicale a progressé de façon spectaculaire, particulièrement depuis environ une trentaine d'années. L'analyse systématique de la pathologie du cerveau de la patiente Auguste Deter, qu'Alzheimer avait suivie pendant plusieurs années, lui permit de découvrir à l'époque un certain nombre d'anomalies structurelles qui sont encore considérées aujourd'hui comme des marqueurs classiques de la pathologie Alzheimer.

Il décrivit avec précision les trois principaux marqueurs biologiques de la maladie : les plaques séniles, les enchevêtrements neurofibrillaires et la perte massive de neurones cérébraux. Encore aujourd'hui, c'est la présence de ces marqueurs classiques qui permet d'établir un diagnostic définitif de maladie d'Alzheimer à l'autopsie (Goedert et Spillantini, 2006).

Les premières observations du Dr Alzheimer avaient été accueillies avec beaucoup de scepticisme par ses pairs. Nous savons maintenant que ces changements cérébraux ne mènent

pas toujours à une démence, puisqu'on peut parfois retrouver ces anomalies dans des cerveaux de sujets vieillissants normaux. Ces changements pathologiques peuvent aussi être observés avec d'autres anomalies anatomiques dans certaines formes plutôt rares de démence (par exemple la démence à corps de Lewy, ou la démence frontotemporale).

Au cours des cent années qui ont suivi la découverte d'Alzheimer, de nombreuses pistes de recherche ont été explorées pour tenter de déterminer les causes de cette maladie. Parmi les variables qui ont le plus attiré l'attention des chercheurs, il y a évidemment l'âge des sujets, qui a été reconnu au fil du temps comme le principal facteur de prédisposition à la forme commune de la maladie. On voit très rarement des gens atteints de la maladie d'Alzheimer ou de démence ayant moins d'une trentaine d'années.

Dans les premières décennies, on découvrit qu'il y avait, dans la grande famille des patients atteints de cette maladie, un sous-groupe dont l'origine et la transmission familiale de la maladie étaient extrêmement bien établies.

C'est ainsi qu'on estime aujourd'hui à environ 2 à 5 % la proportion de patients Alzheimer atteints de la forme dite « purement familiale », alors que les 95 % restants sont qualifiés de cas de « maladie d'Alzheimer sporadique », plus généralement appelée « forme commune de la maladie ». Précisément à cause de ces observations préliminaires, les scientifiques du milieu du <sup>xx</sup>e siècle ont supposé qu'un pourcentage important de patients atteints de la maladie d'Alzheimer étaient probablement victimes d'un facteur d'origine environnementale, par exemple un virus, une neurotoxine, une infection bactérienne ou peut-être même un dysfonctionnement d'origine alimentaire.

Comme nous le verrons plus loin dans ce chapitre, les chercheurs de par le monde ont effectivement trouvé des preuves



scientifiques qui soutiennent une contribution de chacun de ces facteurs de risque dans une forme de démence ou l'autre, mais pas dans la maladie d'Alzheimer à proprement parler.

## LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

C'est dans ce contexte précis que la communauté scientifique concentra ses efforts sur l'environnement au cours de la première moitié du <sup>xx</sup>e siècle. Dans les années 1950, en Papouasie-Nouvelle-Guinée, on découvrit une population qui semblait avoir développé de façon spontanée une maladie environnementale qui s'apparentait à un mélange des maladies de Parkinson et d'Alzheimer. Cette maladie, qu'on appela plus tard le « kuru », était particulièrement concentrée dans la petite tribu des Fores. Elle semblait se transmettre d'individu à individu par l'endocannibalisme, une pratique bannie depuis, qui consistait à manger certains organes du défunt en guise de respect (Lindenbaum, 2008). On a découvert que cette maladie du kuru appartient à la grande famille des démences virales dérivée de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, dont la plus connue dans nos sociétés occidentales est couramment appelée la « maladie de la vache folle ».

Nous savons maintenant que le kuru, comme la maladie de la vache folle, se transmet par l'intermédiaire d'un vecteur tout à fait unique au monde qu'on appelle le « prion ». Le kuru est une maladie fortement contagieuse qu'on ne peut pas traiter et qui, heureusement, a presque complètement disparu. Ces observations amenèrent des scientifiques du monde entier à étudier à peu près toutes les formes connues de virus dans le sang, ainsi que dans le cerveau de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, sans qu'aucun lien causal n'émerge de ces travaux. Le consensus scientifique international estime

aujourd'hui que la maladie d'Alzheimer n'a pas une origine virale, même si certains symptômes s'apparentent à ceux du kuru ou de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Cela dit, on voit apparaître à l'occasion dans la presse internationale des études scientifiques qui suggèrent un lien possible entre certains virus communs et la maladie d'Alzheimer. Parmi les virus recevant le plus d'attention, on compte l'herpès simplex 1 (virus du feu sauvage), le HHV-6A et le HHV-7, et le simplex 2 (virus génital). Il faut évidemment interpréter ces résultats avec circonspection : il s'agit bien de corrélation entre la présence des virus et la maladie d'Alzheimer et non pas d'un lien de cause à effet. Toutefois, une étude épidémiologique de grande envergure comptant plus de 40 000 personnes suivies pendant plusieurs années rapporte un lien entre toutes les formes d'herpès énumérées ci-haut et le risque de développer un jour la maladie d'Alzheimer. Et plus intrigant encore, les auteurs de cette étude ont observé que les gens qui avaient reçu un traitement antiviral pour contrôler ou éliminer l'infection voyaient leur risque de développer la maladie d'Alzheimer réduit de 90 % comparativement à ceux qui avaient subi une infection, mais qui n'avaient pas reçu de traitement antiviral (pour un article de synthèse sur le sujet, voir Balin et Hudson, 2018).

Sur le plan environnemental plus large, on a vu apparaître les premières études épidémiologiques donnant à penser que certains métaux tels que le fer, le cuivre, le manganèse et même l'aluminium pourraient jouer un rôle dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer. Pendant plus de quarante ans, des preuves scientifiques émergèrent d'un peu partout, suggérant timidement un rôle possible du fer et de l'aluminium à titre de facteurs de risque de la maladie. Malheureusement, pour chaque étude qui confirmait un tel lien, autant de résultats contradictoires furent obtenus par diverses équipes de recherche, laissant

entendre que ces métaux lourds avaient peu ou pas de rôle à jouer dans la pathologie de la maladie d'Alzheimer.

Ce n'est que vers le milieu des années 1990, après l'organisation de plusieurs conférences scientifiques internationales, que les chercheurs en sont venus à un consensus mondial. Les travaux scientifiques qui soutenaient la thèse d'un rôle des métaux lourds, et de l'aluminium en particulier, dans la maladie d'Alzheimer ne permettaient aucunement d'arriver à cette conclusion, que ce soit dans l'apparition ou dans la progression de la maladie. Encore aujourd'hui, on voit des publications qui suggèrent un lien plausible entre ces métaux et la maladie d'Alzheimer, mais aucune preuve scientifique irréfutable n'a été présentée.

Pour toutes ces raisons, il n'est donc pas nécessaire de se départir de ses casseroles d'aluminium, de se priver des aliments emballés dans des boîtes de conserve en aluminium, ou encore de cesser d'utiliser la sauce soya et les antisudorifiques (eh oui ! puisqu'on compte parmi leurs ingrédients des sels d'aluminium communs).

Toujours dans l'hypothèse où un agent d'origine environnementale pourrait être à la source de la maladie d'Alzheimer, on doit mentionner l'explosion de cas de démences sévères signalés dans les provinces atlantiques du Canada au milieu des années 1980. À la surprise générale, on y vit surgir une petite épidémie de cas très lourds de déficits cognitifs graves accompagnés de pertes de mémoire.

Les patients avaient tous en commun le fait d'avoir consommé dans les heures et les jours précédents des moules fraîchement pêchées dans une région avoisinante. Après enquête, on découvrit que les moules provenaient d'une seule et unique région de pêche, où l'on avait trouvé une prolifération anormale d'une algue appelée la « diatomée ». Cette souche d'algue microscopique avait contaminé les moules

pêchées le long de la côte Atlantique et avait relâché une neurotoxine extrêmement pernicieuse qui pouvait passer de l'estomac au cerveau en quelques heures à peine. Cette toxine se logeait dans l'hippocampe, dont la fonction principale est de coordonner l'encodage et le décodage des souvenirs chez l'être humain. La neurotoxine était parvenue à endommager très sérieusement les neurones responsables de la mémoire et de l'apprentissage, et à provoquer des symptômes qui s'apparentent à ceux de la maladie d'Alzheimer (Doble, 1995).

Des recherches ont depuis permis de conclure que la maladie d'Alzheimer commune n'est pas causée par une telle toxine et qu'il n'y a aucune toxine environnementale susceptible de faire un pareil dommage. Bien que les scientifiques n'aient pas complètement écarté le rôle de l'environnement comme seul déclencheur de la maladie d'Alzheimer, les données les plus récentes laissent clairement supposer que ce qui serait à l'œuvre dans cette maladie neurodégénérative serait plutôt de l'ordre d'une combinaison gène-environnement.

Enfin, on peut difficilement passer sous silence une série de découvertes récentes concernant les bactéries qui vivent en symbiose avec notre corps : le microbiote. Autrefois appelé « flore bactérienne », le microbiote représente plus de 40 000 milliards de bactéries, soit deux fois plus que le nombre de cellules de notre corps ! Ces bactéries se retrouvent à la surface de notre peau, dans notre bouche, nos intestins et nos poumons. Elles sont impliquées dans la digestion (assimilation des nutriments essentiels), l'immunité (allergies, maladies auto-immunes), le métabolisme et même le fonctionnement de notre cerveau (pathologies neurologiques).

Ces dernières années, des études corrélationnelles de même que des études chez l'animal nous ont permis d'identifier certaines bactéries suspectes. La plus célèbre est sans aucun doute la *Porphyromonas gingivalis*, la bactérie responsable de la

gingivite commune, une maladie infectieuse des gencives. Cette bactérie, qui se trouve normalement dans la bouche, parvient à migrer jusque dans le cerveau. À l'autopsie, les chercheurs ont trouvé des traces de la bactérie dans plusieurs régions du cerveau des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Chez la souris, dans le cadre d'une étude utilisant un modèle partiel de la maladie, l'administration d'une molécule toxique pour cette bactérie a permis d'atténuer les changements pathologiques liés à l'Alzheimer. Les résultats préliminaires sont à tel point intrigants qu'une société pharmaceutique a mis sur pied une étude clinique portant sur un inhibiteur chimique de la prolifération de cette bactérie. Ces observations s'ajoutent à d'autres études qui ont établi un lien corrélationnel entre la présence de maladies de gencives chez la personne âgée et le risque de développer la maladie d'Alzheimer. La présence de *Chlamydia pneumoniae*, une autre bactérie communément liée à la pneumonie, est aussi associée à un risque plus élevé de développer la maladie. Encore une fois, il s'agit d'une association et non pas d'une cause. Rappelons-nous que la majorité des patients souffrant d'Alzheimer vont, en toute fin de vie, très souvent contracter une bronchopneumonie ou une pneumonie. Il n'est donc pas surprenant qu'on observe ce type de corrélation.

## LES FACTEURS GÉNÉTIQUES

Ces résultats de recherche nous amènent à considérer le rôle possible que pourrait jouer l'histoire familiale dans l'émergence de la forme commune, ou sporadique, de la maladie d'Alzheimer. Nous avons mentionné précédemment qu'il existe un sous-groupe purement génétique de la maladie qui représente environ 2 à 5 % de tous les cas d'Alzheimer connus.



Dans ces familles, la maladie se transmet de génération en génération de façon « dominante » ; en d'autres mots, il y a une possibilité sur deux pour chaque enfant, et cela, depuis des centaines d'années. C'est dans les années 1960 qu'on réalisa que non seulement il y a des formes purement familiales de la maladie d'Alzheimer qui se transmettent au fil des générations, mais qu'il semble également exister une prédisposition génétique qui, elle aussi, se transmettrait à la descendance. En fait, l'idée émerge qu'il est possible que ce soit le risque de développer la maladie (et non pas la maladie elle-même) qui se transmettrait au fil des générations dans la forme commune de la maladie. Dans ce modèle de maladie, ce serait la combinaison d'un facteur de risque génétique (se transmettant dans la famille) et certains facteurs environnementaux déclencheurs (qu'on pense à l'obésité, à des taux de cholestérol élevés, etc.) qui pourrait activer le processus pathologique qui mène éventuellement à l'apparition de la maladie d'Alzheimer. On appelle cette hypothèse étiologique de la maladie d'Alzheimer « l'hypothèse écogénétique ». C'est par des études sur des groupes de jumeaux, identiques ou non, que les chercheurs sont parvenus à doser précisément l'importance que pourrait jouer la génétique dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer de type commun.

Jusqu'au début des années 1990, on estimait que la contribution génétique à la maladie d'Alzheimer se situait quelque part entre 25 et 80 % du risque encouru. Or, dans les années 2000, cette série d'études de très grande envergure et à laquelle ont participé des milliers de paires de jumeaux a permis de mieux cibler le degré de risque génétique à environ 70 à 80 % (Gatz et coll., 2006). Il est aujourd'hui clair que, bien que nous parlions de la forme commune, et non familiale, de la maladie d'Alzheimer, la génétique y joue un rôle prépondérant. C'est l'étude de l'interaction de ces facteurs génétiques



prédisposant et d'un environnement à risque qui permettra d'ici quelques années de mieux cerner les causes précises des différentes formes de la maladie d'Alzheimer. La communauté scientifique discute de plus en plus des « formes diverses » de la maladie d'Alzheimer sporadique, ou commune.

Pour mieux comprendre la contribution de la génétique et de l'environnement au développement de la maladie d'Alzheimer, nous allons examiner la contribution individuelle de chacun de ces deux facteurs de risque dans l'apparition et la propagation de la maladie à ses différentes phases de déficits.

## **LA GÉNÉTIQUE ET LA FORME COMMUNE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER**

Comme on l'a vu précédemment, la maladie d'Alzheimer se subdivise en deux entités majeures bien distinctes : les formes dites « purement familiales », qui se transmettent de génération en génération en affectant 50 % des enfants, et la forme commune, qui frappe un peu au hasard dans la population.

Les gens atteints d'une forme familiale pure transmettent le facteur responsable de la maladie à 50 % de la fratrie d'une génération donnée, sans qu'il y ait possibilité de stopper ni de prévenir la maladie. Ces formes génétiques familiales sont généralement plus agressives, ayant une progression très rapide. La forme familiale précoce cible les patients alors qu'ils sont encore relativement jeunes, c'est-à-dire qu'elle se manifeste à un âge qui se situe généralement entre trente et cinquante-cinq ans. Il existe aussi une forme familiale génétiquement transmissible qui se manifeste après soixante-cinq ans. Cette forme, qui est un peu plus fréquente dans la population, excède rarement

3 ou 4 % des cas Alzheimer en Occident. En revanche, contrairement à la forme familiale précoce, les scientifiques n'ont découvert qu'une seule cause formelle à ce sous-groupe de patients. Il s'agit d'un gène, le SORL1. Lorsqu'une mutation affecte son fonctionnement, ce gène cause l'une des formes familiales de la maladie avec âge de début après soixante-cinq ans. On a aussi déterminé un certain nombre de facteurs de risque génétiques qui ressemblent à des facteurs de risque normalement associés aux maladies cardiovasculaires. Nous étudierons ces facteurs vasculaires un peu plus en détail en discutant de la forme commune de la maladie d'Alzheimer.

Pour revenir à la forme familiale précoce, plusieurs groupes de chercheurs, entre autres au Canada et en France, ont découvert au cours des vingt-cinq dernières années trois gènes défectueux situés sur les chromosomes 1, 14 et 21 (St George-Hyslop, 2000). Un patient né avec l'une de ces anomalies génétiques (une perte ou un gain de matériel génétique) ne pourra échapper à cette bombe à retardement, car il s'agit bien de gènes responsables (causatifs) de la maladie, et pas simplement de facteurs qui en augmentent le risque.

La découverte de ces causes génétiques a permis, au cours des deux dernières décennies, de mieux comprendre les processus biologiques et pathologiques en jeu dans le développement de la maladie d'Alzheimer dans sa forme extrême et agressive. Par contre, il faut bien comprendre que ces travaux de recherche scientifique fondamentale ne s'appliquent qu'au groupe limité des patients atteints de cette forme de la maladie. La forme commune, ou sporadique, évolue de façon relativement différente et implique des facteurs de risque génétiques différents par rapport à la forme agressive et typiquement familiale.

On peut donc parler de deux maladies d'Alzheimer distinctes qui ont une symptomatologie semblable, mais qui



la protéine amyloïde, celui de la préséniline 1 et enfin celui de la préséniline 2.

Toutefois, le mécanisme précis par lequel la protéine amyloïde intoxiquerait les cellules du cerveau demeure vague. On a longtemps pensé que c'était les grosses masses d'amyloïde qui étaient à la source de cette toxicité. Or les découvertes scientifiques récentes laissent plutôt croire que la production des plaques amyloïdes par le cerveau représente en fait un moyen d'autodéfense. En réalité, le cerveau cherche plutôt à isoler et à immobiliser les dépôts d'amyloïde pour les mettre hors circuit le plus longtemps possible.

Cette nouvelle façon d'interpréter la pathophysiologie de la maladie rejette l'idée que ces fameuses plaques soient la cause principale de la maladie. Leur formation constituerait plutôt un moyen de défense efficace visant à neutraliser leur potentiel toxique. Des études récentes effectuées avec plusieurs vaccins anti-amyloïdes ont montré que la réduction massive du nombre de plaques amyloïdes au fil du traitement est sans conséquence sur les pertes cognitives et la progression de la maladie.

Aujourd'hui, de nombreuses équipes de recherche tentent de déterminer si la protéine amyloïde ou certains de ses fragments ne seraient pas en fait directement responsables de la mort cellulaire. Au cours des derniers mois, grâce à des études cliniques très révélatrices, on a pratiquement éliminé la possibilité que la simple production d'amyloïde soit responsable de la maladie. Trois grandes compagnies pharmaceutiques – Eli Lilly, Merck et Johnson & Johnson – ont mis au point trois molécules différentes, des inhibiteurs de la production d'amyloïde dans le cerveau, le lanabecestat, le verubecestat et l'atabecestat, et les ont administrés à plusieurs centaines de sujets Alzheimer. Contrairement aux prédictions de l'hypothèse amyloïde, non seulement ces médicaments ont échoué, mais

ils ont accéléré la progression de la maladie chez les sujets traités aux inhibiteurs comparativement aux sujets traités au placebo.

Ce désastre laisse songeur. L'industrie pharmaceutique s'est tellement acharnée à prouver que l'hypothèse amyloïde était à la base de la maladie d'Alzheimer qu'elle n'a consacré à peu près aucun investissement sérieux à des explications et traitements alternatifs. Les chercheurs du monde entier ont espoir maintenant que la situation changera et que de nouvelles approches thérapeutiques non liées à l'amyloïde seront bientôt testées.

Le rapport préliminaire du professeur Alzheimer sur les marqueurs biologiques de la maladie comportait une réflexion sur le rôle possible de ce qu'on appelle les « enchevêtrements neurofibrillaires (EN) », très présents et distribués un peu partout dans le cerveau des patients Alzheimer. Des études génétiques récentes effectuées en Europe et en Amérique ont permis d'identifier, sans l'ombre d'un doute, des anomalies dans le gène de la protéine tau qui, à l'instar de l'amyloïde, a aussi tendance à se polymériser pour former de longs rubans à l'intérieur des neurones cérébraux : ces amas de protéines tau polymérisés sont des enchevêtrements fibrillaires (figure 15). La fonction normale des protéines tau consiste à maintenir l'intégrité de la structure intracellulaire des neurones. Il a été démontré que cette composante structurale se dégrade progressivement au fur et à mesure que les protéines tau quittent la cytoarchitecture pour s'isoler dans des enchevêtrements fibrillaires.

On notera toutefois que ces formes familiales de la maladie caractérisées par des anomalies dans le gène de la protéine tau donnent naissance à une démence frontotemporale, par opposition à la forme commune de la maladie d'Alzheimer. Ce sont en réalité deux maladies bien distinctes l'une de l'autre,



même s'il y a un certain chevauchement sur le plan des symptômes, entre autres quant à la perte de mémoire et à la détérioration progressive du jugement. Comme c'est le cas pour les formes précoces de la maladie d'Alzheimer familiale, la forme génétique de la démence frontotemporale est plutôt rare en Occident.

Les recherches cliniques visant à modifier la biologie de la protéine tau dans le cerveau ont été jusqu'à maintenant plutôt décevantes. Bien que prometteurs, les premiers essais cliniques faits avec un dérivé du bleu méthylène n'ont pas permis de prouver une efficacité thérapeutique significative. De nouvelles études sont en cours avec différents protocoles et doses afin de vérifier si le faible signal observé dans l'étude originale peut être répliqué. Indépendamment, deux études cliniques sont en cours afin de déterminer si un vaccin dirigé contre la protéine tau affecte la progression et les symptômes de la maladie d'Alzheimer. Cette approche présente un défi supplémentaire puisque la protéine tau se trouve à l'intérieur des cellules neuronales dans le cerveau, contrairement à l'amyloïde, qui est extracellulaire ; ce qui interférera à coup sûr avec l'accessibilité de la cible thérapeutique.

Il nous faut maintenant examiner le groupe principal des sujets atteints de la maladie d'Alzheimer, celle qu'on appelle la « forme sporadique », qui représente plus de 95 % de tous les cas d'Alzheimer rapportés dans le monde. Jusqu'à ce jour, les scientifiques ont été incapables de dépister un gène responsable de la forme commune, ou sporadique, de la maladie d'Alzheimer. Par contre, notre propre équipe de recherche et plusieurs autres ont décelé des centaines de gènes différents qui sont porteurs de variations génétiques qu'on retrouve communément dans les populations nord-américaine et européenne. C'est la présence de ces anomalies génétiques qui augmente significativement le risque de



développer la maladie d'Alzheimer. Certains individus sont porteurs d'un seul facteur de risque, alors que d'autres sont porteurs d'une combinaison multiple.

Regardons un peu les quatre gènes principaux qui ont été détectés et associés à la forme commune de la maladie d'Alzheimer. Ces variantes génétiques sont perçues aujourd'hui comme étant les principaux joueurs dans la détermination du taux de risque génétique de la maladie.

Le premier gène à avoir été découvert et sans doute le plus important est l'apolipoprotéine E de type E4, ou apoE4. Initialement découvert en 1993 par une équipe de chercheurs de la Caroline du Nord chez des patients atteints de la forme familiale de la maladie d'Alzheimer, ce gène fut reconnu indépendamment et à la même époque par une équipe de Montréal comme étant le principal facteur de risque génétique en cause dans la forme commune (Poirier et coll., 1993). Cette découverte, qui allait s'avérer cruciale dans les années qui suivirent, fut accueillie avec un certain scepticisme par la communauté scientifique. Or, au moment de la publication du rapport, il était bien connu que l'apolipoprotéine E4 avait un rôle important à jouer dans le système cardiovasculaire sur le plan du transport et de la distribution du cholestérol sanguin.

Plusieurs chercheurs imaginaient mal, à cette époque, comment un transporteur de cholestérol sanguin pouvait jouer un rôle si prédominant dans une maladie qui serait presque exclusivement restreinte au cerveau. C'est au cours des mois suivants que la situation devint plus claire et que la découverte prit finalement tout son sens, alors qu'on apprenait que le cerveau est l'organe du corps le plus « gras », le plus riche en cholestérol. Notre équipe a découvert par la suite que le nombre de copies du gène défectueux apoE4 qu'un individu hérite de ses deux parents à la naissance a un impact important sur l'âge auquel se manifeste la maladie d'Alzheimer et sur sa

progression. C'est ainsi que l'équipe montréalaise détermina avec précision que les gens qui sont porteurs de deux copies de l'apoE4 (une copie provenant de chacun des parents) voient le risque d'être atteints de la maladie d'Alzheimer excéder 90 %. De plus, contrairement aux personnes qui développent la maladie d'Alzheimer en l'absence du gène apoE4, chez les gens nés avec deux copies de ce gène, la maladie se manifestera généralement entre soixante-deux et soixante-huit ans. Au cours des dernières années, les chercheurs ont en effet découvert que les gens âgés qui montrent des déficits cognitifs légers et qui sont porteurs de deux copies de l'apoE4 voient leur déficit cognitif progresser à un rythme extrêmement rapide, causant l'apparition de la maladie d'Alzheimer dans la soixantaine plutôt que vers soixante-quinze ans, l'âge moyen usuel.

En d'autres termes, bien que le gène de l'apolipoprotéine E4 ne soit pas une cause formelle de la maladie sporadique d'Alzheimer, il a un impact extrêmement important sur l'âge auquel se manifeste la maladie, sur la vitesse de sa progression et, malheureusement, sur l'apparition précoce des symptômes (Leduc et coll., 2010).

D'un point de vue biologique, les scientifiques ont aussi découvert que la nature même de l'apolipoprotéine E héritée de nos parents conditionne la vitesse à laquelle notre cerveau accumulera les plaques séniles qui sont si caractéristiques de la pathologie décrite à l'origine par Alzheimer.

Du côté de la recherche clinique, il y a eu quelques études préliminaires portant sur des agents pharmaceutiques capables de stimuler la production du gène paresseux de l'apolipoprotéine E4. La plus ancienne initiative fut effectuée par les auteurs de ce livre, qui ont utilisé un réducteur de cholestérol sanguin appelé « probucol » qui semble avoir des effets positifs sur les biomarqueurs Alzheimer cérébraux et sur la mémoire. Une étude de grande envergure est planifiée dans

les mois à venir. L'autre agent pharmaceutique qui agit comme inducteur de la production de l'apoE cérébral est le bexarotène, qu'on utilise dans le traitement de certains lymphomes chez l'humain. Son administration à des souris transgéniques possédant certaines caractéristiques de la maladie d'Alzheimer a permis de diminuer la sévérité des problèmes de mémoire, d'atténuer significativement la pathologie dans le cerveau des souris vieillissantes, de même que la perte neuronale chez les souris de type apoE4. Cependant, une seule étude de quatre semaines a été réalisée chez des sujets Alzheimer et rien de notable ne fut observé pendant cette période. Il faut savoir que, contrairement au probucol, le bexarotène provoque des dommages sérieux au foie et compromet le métabolisme des graisses chez l'humain. Les scientifiques sont présentement à la recherche de nouveaux médicaments plus sécuritaires capables de moduler le fonctionnement de l'apoE dans le cerveau sans affecter sa physiologie en périphérie.

Parmi les gènes qui ont bénéficié d'un intérêt accru ces dernières années, il y a le partenaire biologique de l'apolipoprotéine E, soit l'apolipoprotéine J, qui en 2009 est devenu officiellement le deuxième des nouveaux facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer sporadique (Lambert et coll., 2009). Cette découverte significative effectuée par un groupe de chercheurs de l'Institut Pasteur, à Lille, en France, a permis de dépister un troisième joueur tout aussi important qui, lui, fait partie intégrante de notre système immunitaire. Appelé «récepteur du complément de type 1», ce gène permet au cerveau de mieux contrôler les dommages collatéraux entraînés par l'activation exagérée du système immunitaire en réponse à l'endommagement des cellules cérébrales durant le processus normal de vieillissement ou à la suite de dégâts causés par une maladie neurodégénérative ou par un accident vasculaire cérébral.

Il y a aussi le gène de la butyrylcholinestérase, dont la protéine gère normalement de façon très efficace la production et la dégradation de certains neurotransmetteurs en cause dans la mémoire et l'apprentissage. Nous savons que, dans la plupart des sociétés développées, environ 4 % des gens sont porteurs d'une mutation génétique appelée la « variante K », en l'honneur du professeur Werner Kalow, de l'Université de Toronto, au Canada. Or il semble que plus de 30 % des gens atteints de la maladie sporadique d'Alzheimer sont porteurs de cette variante anormale.

La présence de cette dernière anomalie accélère l'apparition de l'Alzheimer chez les gens qui souffrent de déficits cognitifs légers et, tout comme pour l'apoE4, la présence de la variante K catalyse l'accumulation des plaques amyloïdes dans le cerveau des personnes porteuses de l'anomalie. La présence de cette variante a aussi un impact notable sur la vitesse de progression de différentes formes de démence, telles que les démences de type Alzheimer, à corps de Lewy ou parkinsonien. Bref, bien que la variante K ne soit pas un agent causal de la maladie, sa présence affecterait grandement la conversion vers la maladie d'Alzheimer et la progression de celle-ci.

Récemment, notre équipe de chercheurs établie à Montréal ainsi que d'autres groupes de recherche en Europe et aux États-Unis ont découvert que la variante K de la butyrylcholinestérase compromet grandement la qualité de la réponse thérapeutique aux médicaments communément utilisés pour traiter la maladie d'Alzheimer de même que les gens souffrant de déficit cognitif léger (De Beaumont et coll., 2016). En d'autres termes, les patients porteurs de la variante K ne répondent que modérément à certains médicaments antidémence, alors que les autres patients qui n'en sont pas porteurs montrent une réponse thérapeutique nettement supérieure.

Comme nous l'avons mentionné précédemment, il existe plusieurs centaines de gènes porteurs de variations génétiques qui ont été associés de près ou de loin au risque de développer la maladie d'Alzheimer. Mais contrairement à l'apoJ, à la butyrylcholinestérase et au récepteur du complément de type 1 (CD1), l'association de ces gènes défectueux avec la forme commune de la maladie n'a pas été observée de façon convaincante chez toutes les populations humaines qui ont été étudiées. Ce qui laisse entendre qu'un nombre très important de facteurs de risque génétiques sont à l'œuvre un peu partout dans le monde. Ils obéissent à des combinaisons particulières qui sont peut-être uniques à certains groupes ethniques ou à certaines populations du globe.

Dans les plus grands laboratoires de génétique, on travaille à combiner les échantillons génétiques. Les résultats des observations annuelles ont été amassés au cours de la dernière décennie dans le monde entier. L'objectif ultime était d'accumuler des dizaines de milliers d'échantillons pour identifier de nouveaux facteurs de risque génétiques ayant un impact moindre ou une prévalence faible, mais significative, sur le niveau de risque. Au printemps 2019, utilisant près de cent mille sujets, une équipe internationale rendait publique la nouvelle liste des 25 gènes de risque confirmé associés à la forme commune de la maladie d'Alzheimer (Kunkle et coll., 2019). Des travaux sont en cours en ce moment de façon à optimiser ce qui pourrait devenir le premier multitest génétique qui permettrait de déterminer, avec un degré de précision jamais égalé, le taux de risque qu'un individu possède à la naissance de développer un jour la maladie d'Alzheimer. Fait à noter, il est maintenant courant dans notre travail d'effectuer non pas un ou deux tests génétiques dans le cadre de nos études cliniques ou étiologiques, mais bien entre 7 et 10 millions de tests génétiques par sujet recruté ! Cela montre à



quel point nous avons effectué des pas de géant dans certains domaines de pointe de la recherche sur la maladie d'Alzheimer.

## LES CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES DE LA GÉNÉTIQUE

Dans le cadre de conférences publiques prononcées par l'un ou l'autre des auteurs de ce livre au fil des années, nous avons souvent été interrogés au sujet des tests génétiques liés aux formes familiales et sporadiques de la maladie d'Alzheimer. En ce qui concerne les tests génétiques liés aux formes familiales précoces et agressives, il existe au Canada, aux États-Unis et en Europe des centres spécialisés qui peuvent effectuer ces tests dans le cadre de projets de recherche de longue durée. Plusieurs sociétés de biotechnologie privées américaines offrent maintenant d'effectuer par courrier des tests génétiques qui portent sur plusieurs des facteurs de risque génétiques énumérés ci-haut. Cependant, comme pour tous les tests génétiques liés à des maladies mortelles, nous décourageons formellement le recours à ces tests sans un encadrement très serré du patient par des médecins spécialistes de la maladie et un conseiller spécialisé en génétique (*genetic counselling*). La situation serait tout autre si nous avions un traitement efficace qui pourrait stopper la maladie ou encore la prévenir.

Pour ce qui est de la forme sporadique de la maladie et des tests sur l'apoE4, la butyrylcholinestérase, l'apoJ et le récepteur du complément de type 1, la situation est encore plus dissuasive. Nous n'encourageons pas l'utilisation de ces tests génétiques à l'extérieur d'un environnement de recherche médicale contrôlé. Même dans cette situation, il est fort probable que les chercheurs choisissent de ne pas divulguer les résultats des tests aux participants à une étude scientifique. Les raisons sont à la fois simples et multiples. La première est



d'ordre éthique : on ne peut divulguer les résultats d'un test biologique si la précision du test n'est pas d'au moins 99 %. Or, comme nous l'avons vu avec l'apoE4, les risques avoisinent les 90 % pour les porteurs d'une double copie du E4, ce qui signifie qu'il y a une marge d'erreur de près de 10 % dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Cette situation s'applique aussi aux tests biologiques mesurant les taux cérébraux d'amyloïde et de protéine tau circulants. Bien que les premiers résultats scientifiques soient très encourageants sur le plan diagnostique, on ne pourra pas utiliser ces marqueurs biologiques dans la pratique courante de la médecine tant que la spécificité et la précision de ces tests dans de grands groupes de patients partout au monde n'auront pas été validées complètement, et ce, pour chaque population d'humains. Nous avons observé ces dernières années des variations importantes dans les niveaux cérébraux des protéines tau et amyloïde chez des sujets de même race, mais dans des pays différents. Par exemple, des niveaux de protéines tau et amyloïdes cérébrales compatibles avec un début d'Alzheimer en Suède ne le seront pas au Canada ; les populations montrent des seuils de risque différents.

Le deuxième aspect éthique a déjà été discuté ; il s'agit de l'absence de traitement curatif ou préventif de la maladie. En termes simples, ce serait comme annoncer une condamnation à mort à un innocent sans qu'il ait la possibilité d'échapper à son sort. Le troisième argument en défaveur de l'utilisation des tests génétiques ou biologiques expérimentaux est d'ordre légal. Bien qu'elles offrent une certaine protection contre la discrimination, les lois existantes au Canada et en France n'ont pas l'efficacité et la sévérité des lois américaines fédérales ou d'État concernant l'utilisation de l'information génétique par une tierce partie. Il est clair que non seulement l'information génétique doit être fortement encadrée contre toute forme de

manipulation, mais encore que les employeurs, les assureurs et même les gouvernements ne doivent pas utiliser ces renseignements à des fins discriminatoires, qu'elles soient positives ou négatives. Dernièrement, il y a eu un certain progrès dans ce domaine en Europe, mais il reste encore beaucoup de chemin à parcourir au Canada, dont la nouvelle loi antidiscrimination génétique est contestée ouvertement devant les tribunaux par les gouvernements provinciaux et fédéral courants!

C'est donc pour toutes ces raisons et d'autres encore que nous nous prononçons formellement contre l'utilisation à grande échelle de tests génétiques partiels dans le contexte de la maladie d'Alzheimer. Il est fort probable que la situation changera dans les cinq à dix prochaines années grâce à l'introduction de médicaments qui seront conçus pour traiter des sous-groupes distincts de patients. D'ici là, il est à espérer que nous saurons faire des progrès importants, tant sur le plan législatif que sur celui de la fiabilité des tests génétiques.

## En résumé

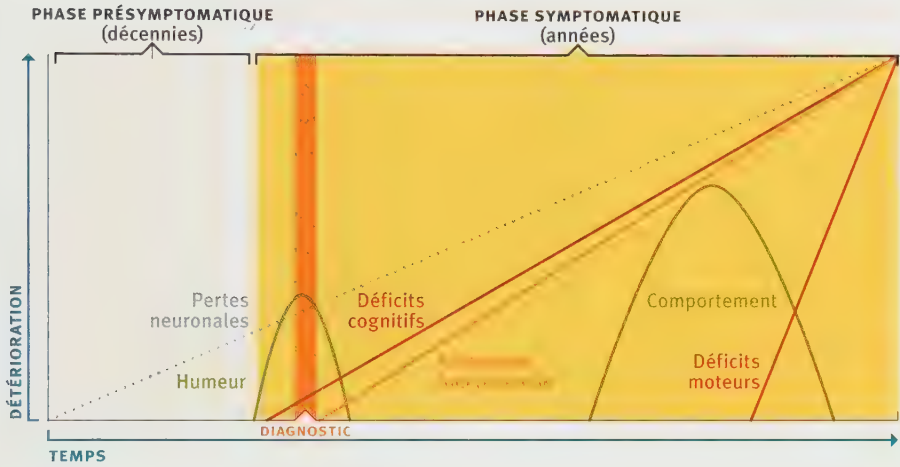
### **Plus de cent ans de recherche sur les causes et les traitements de la maladie d'Alzheimer**

Selon des études effectuées avec des jumeaux, la contribution génétique à la maladie d'Alzheimer est de l'ordre de 70 à 80 %. Contrairement à d'autres formes de démence, ni les métaux ni les virus ne jouent de rôle causal dans la maladie d'Alzheimer. Il existe une forme familiale agressive de la maladie qui est associée au développement de la maladie à un âge précoce et pour laquelle on a identifié trois gènes responsables. Le principal gène en cause dans la forme commune de la maladie d'Alzheimer est l'apolipoprotéine E. C'est un joueur clé dans le transport du cholestérol et des graisses dans le sang et le cerveau humains. Parmi les autres facteurs génétiques liés à la maladie d'Alzheimer, on compte un nombre important de protéines jouant un rôle dans la régulation du cholestérol et des graisses.



FIGURE 1

## Progression de la maladie d'Alzheimer



## CHAPITRE 1

FIGURE 2

## Coupe transversale du cerveau montrant les cellules neuronales



FIGURE 3

Esperance de vie au fil des siècles

Sources : [www.alz.org](http://www.alz.org), Statistique Canada, le Dr Judes Poirier

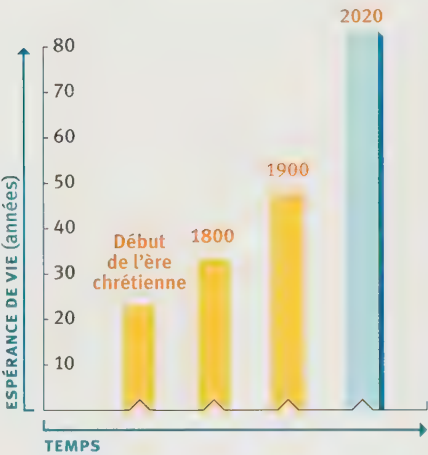


FIGURE 4

Prévalence de la maladie d'Alzheimer en Occident

Source : Gauthier, 2007

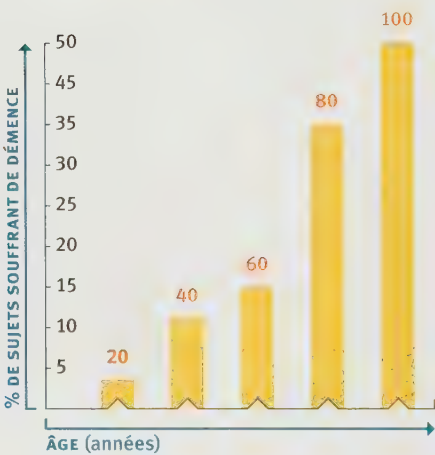
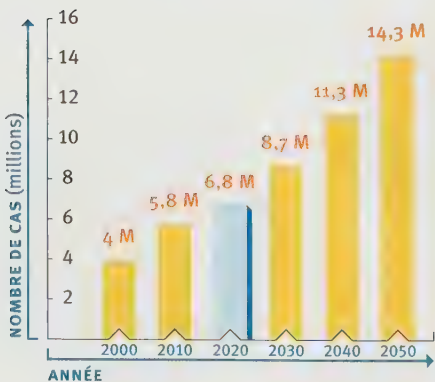


FIGURE 5

Projections projetées en Amérique du Nord de la maladie d'Alzheimer au cours de la prochaine génération



Aujourd'hui,  
6,8 millions de cas

Plus de 14 millions  
de cas projetés  
dans une seule génération



FIGURE 6

Taux d'inquiétude de la population nord-américaine  
face aux principales maladies

Source : www.alz.org

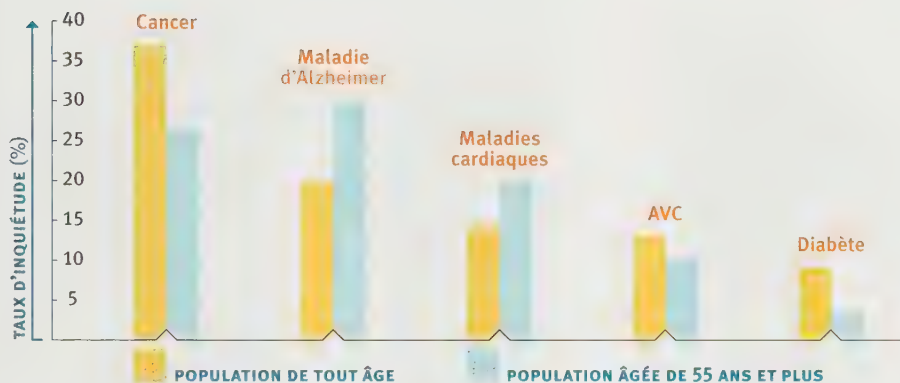
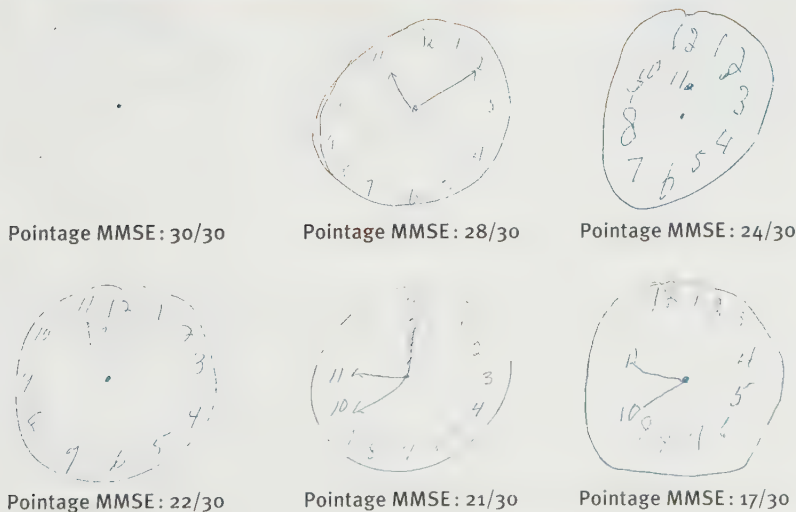


FIGURE 7

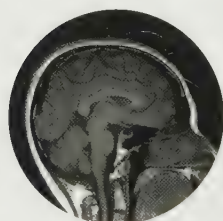
Exemples d'horloges dessinées respectivement par une personne  
sans maladie d'Alzheimer et par des personnes à différents stades  
d'altération cognitive, selon le pointage au test MMSE



## FIGURE 8

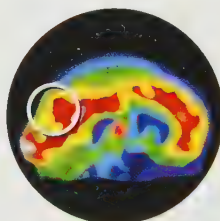
Tomographie par émission de positons avec fluorodéoxyglucose (TEP-FDG) du cerveau dans la maladie d'Alzheimer

Résonance magnétique  
(sujet témoin)

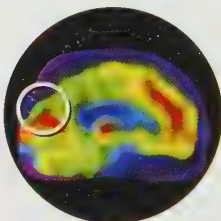


VUE  
SAGITTALE

Cerveau sain  
(sujet témoin)



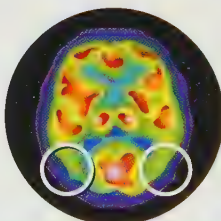
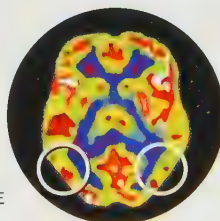
Cerveau atteint de  
la maladie d'Alzheimer



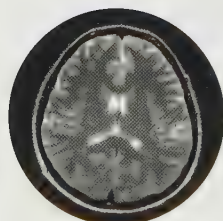
Hypométabolisme  
du cingulum postérieur



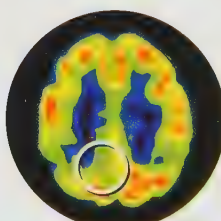
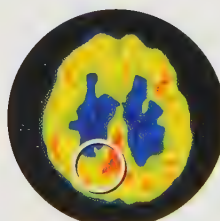
VUE  
HORIZONTALE



Hypométabolisme des régions  
temporo-pariétales



VUE  
HORIZONTALE



Hypométabolisme des régions  
temporo-pariétales

Métabolisme [ $^{18}\text{F}$ ]FDG

Minimum -  + Maximum

FIGURE 9

Tomographie par émission de positons utilisant des marqueurs radioactifs spécifiques pour 1) l'amyloïde, 2) la protéine tau et 3) l'inflammation cérébrale

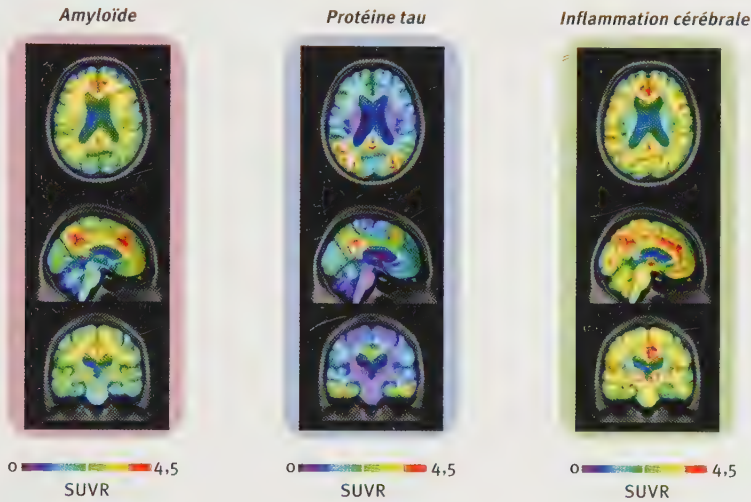


FIGURE 10

Echelle de détérioration globale de Reisberg

Source : Reisberg et coll., 1984

<b>Stade 1</b>	Aucun symptôme
<b>Stade 2</b>	Symptômes légers (pertes de mémoire récente, difficultés à prendre des décisions) sans déclin mesurable aux tests neuropsychologiques
<b>Stade 3</b>	Symptômes légers avec déclin mesurable aux tests neuropsychologiques, mais sans entrave importante aux activités de tous les jours
<b>Stade 4</b>	Démence légère (capacité de conduire une automobile à condition d'être accompagné)
<b>Stade 5</b>	Démence modérée (choix des vêtements fait par une autre personne ; déplacements effectués à pied dans des endroits familiers seulement ; gestion des finances personnelles effectuée par une autre personne)
<b>Stade 6</b>	Démence sévère (doit être lavé et habillé par une autre personne ; ne peut rester seul)
<b>Stade 7</b>	Démence très sévère à terminale (incapacité de marcher de façon sécuritaire ; difficulté à avaler)

**FIGURE 11**

Bilan du risque de démence à l'âge avancé (Dementia Risk Score)

Source : Kivipelto et coll., 2006

Facteurs	Critères	Pointage
ÂGE AU DÉBUT DU SUIVI	moins de 47 ans	0
	de 47 à 53 ans	3
	plus de 53 ans	4
DEGRÉ DE SCOLARISATION	10 années ou plus	0
	de 7 à 9 années	2
	de 0 à 6 années	3
SEXE	homme	0
	femme	1
TENSION ARTÉRIELLE SYSTOLIQUE	140 mm ou moins	0
	140 mm ou plus	2
INDICE DE MASSE CORPORELLE (IMC)	moins de 30 kg/m <sup>2</sup>	0
	plus de 30 kg/m <sup>2</sup>	2
CHOLESTÉROL TOTAL	moins de 6,5 mmol/L	0
	plus de 6,5 mmol/L	2
ACTIVITÉS PHYSIQUES	actif	0
	inactif	1

**FIGURE 12**

Les propriétés pharmacologiques des inhibiteurs de cholinestérases

	Donépézil	Rivastigmine	Galantamine
DEMI-VIE	70 à 80 heures	0,6 à 2 heures	7 à 8 heures
DOSES MAXIMALES ACTUELLES	10 mg/jour	12 mg/jour oral ou 13,3 mg/jour en timbres	24 mg/jour
POSOLOGIE	Une fois par jour	Deux fois par jour en capsules ou aux 24 heures en timbres cutanés	Une fois par jour
ENZYMES INHIBÉES	AChE	AChE et BuChE	AChE
ACTION SUR LES RÉCEPTEURS NICOTINIQUES	+	+	+++

FIGURE 13

Effets secondaires possibles des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Effets gastro-intestinaux	Nausée, vomissement, diarrhée
Effets cardiovasculaires	Bradycardie, syncope
Effets neuromusculaires	Crampes (surtout dans les jambes)
Effets centraux	Insomnie, troubles du sommeil paradoxal ( <i>REM Behavior Disorder</i> ), augmentation des symptômes dépressifs ou de l'anxiété
Effets urinaires	Envies d'uriner fréquentes

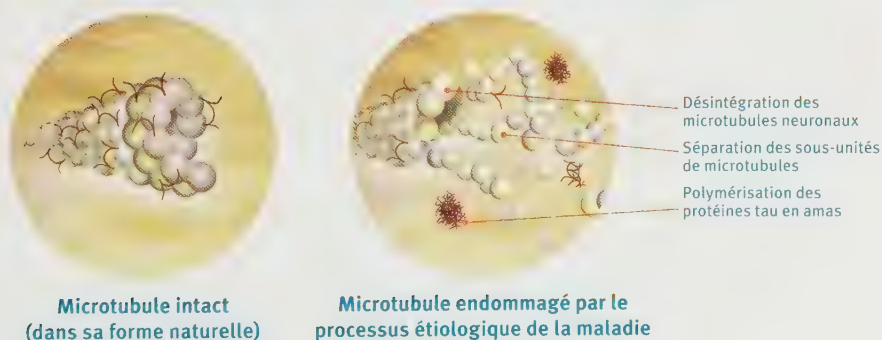
FIGURE 14

Formation des plaques amyloïdiennes



FIGURE 15

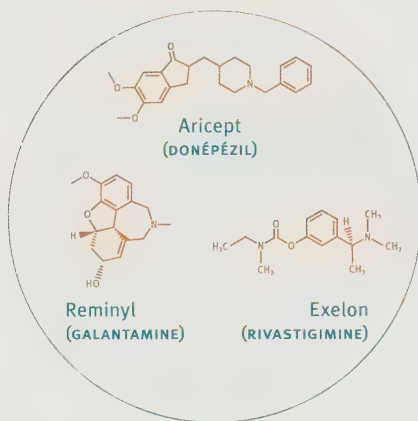
Désintégration des microtubules neuronaux et polymérisation des protéines tau phosphorylées





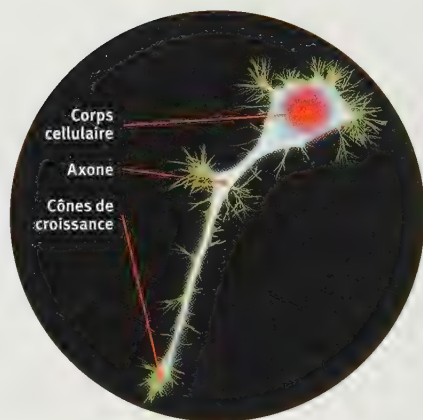
**FIGURE 16**

Principaux médicaments  
symptomatiques de  
type cholinergique



**FIGURE 17**

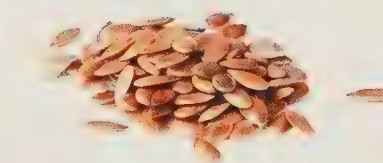
Cellule neuronale  
en croissance



EFFET D'UN FACTEUR DE CROISSANCE SUR  
L'EXTENSION DES PROJECTIONS NEURONALES  
(EN ROUGE) CHEZ UN NEURONE VIVANT

**FIGURE 18**

Les acides gras oméga-3 et oméga-6



Acide alpha-linolénique (AAL)  
UN GRAS OMÉGA-3



Acide linoléique (AL)  
UN GRAS OMÉGA-6



## CHAPITRE 7

---

# Les facteurs usuels de risque et de protection

Depuis plusieurs décennies, les chercheurs utilisent avec succès les outils de l'épidémiologie pour dépister, dans de grands pans de la population humaine, des facteurs environnementaux ou intrinsèques propres à un groupe donné et susceptibles d'augmenter ou de diminuer les risques de voir apparaître la maladie d'Alzheimer. Le plus important de ces facteurs de risque présents dans le monde entier est sans conteste l'âge du sujet. Vient ensuite l'histoire familiale. Par exemple, on sait depuis plus de trente ans qu'une personne qui a dans sa famille proche un parent ou des grands-parents ayant souffert de la maladie d'Alzheimer est deux fois plus à risque d'être elle aussi atteinte de la maladie (Breitner et Folstein, 1984). La raison en est fort simple, comme nous l'avons vu : des gènes défectueux sont directement responsables des formes familiales pures, alors que des facteurs de risque génétiques sont quant à eux directement responsables de l'augmentation substantielle du taux de risque d'être atteint de la forme commune de la maladie d'Alzheimer. Dans la grande famille

des facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer (Castellani et coll., 2010), il y a aussi la présence :

- d'une histoire familiale de syndrome de Down (trisomie 21);
- d'une histoire personnelle d'hypertension artérielle non traitée dans la quarantaine ou la cinquantaine;
- d'une histoire personnelle de cholestérol sanguin élevé, aussi dans la quarantaine ou la cinquantaine;
- d'une histoire personnelle de diabète ou de syndrome métabolique;
- d'une histoire personnelle d'obésité et de manque d'activité physique;
- d'une éducation inférieure à douze années de scolarité;
- d'une histoire de traumatisme(s) crânien(s) associé(s) à une perte de conscience;
- d'un tabagisme.

Plusieurs de ces facteurs de risque Alzheimer sont aussi fortement associés au risque d'avoir une maladie cardiovasculaire. Dans la plupart des cas, il appert que le recours à des médicaments ou à des régimes spécifiques permet de réduire significativement les risques associés à la maladie d'Alzheimer.

De l'avis de plusieurs scientifiques, la nature même de ces facteurs de risque cardiovasculaires et Alzheimer expliquerait en bonne partie le déséquilibre observé quant à la prévalence de la maladie chez les hommes et les femmes. Comme nous l'avons vu, les deux tiers des personnes souffrant d'Alzheimer sont des femmes, alors que les deux tiers des gens atteints de maladies cardiovasculaires sont des hommes. Les recherches récentes laissent supposer que, bien que plusieurs des facteurs de risque soient liés aux deux maladies, le système cardiovasculaire est principalement affecté chez les hommes dans la quarantaine et la cinquantaine, mais que les femmes franchissent plus facilement cette période de risques cardio-

vasculaires grâce en partie à la présence d'œstrogène, une hormone qu'on qualifie de cardioprotectrice. Il s'ensuit qu'une deuxième maladie sensible aux mêmes facteurs de risque attend les femmes de soixante-cinq à soixante-quinze ans. Les hommes sont moins nombreux à cette période de la vie pour la simple raison qu'une partie importante des sujets mâles porteurs de facteurs de risque sont décédés de maladies cardiovasculaires dans les décennies précédentes.

Il y a cependant une bonne nouvelle : avec des outils couramment utilisés pour traiter les maladies cardiovasculaires, on peut contrôler proactivement les facteurs de risque de ces deux maladies et réduire la contribution des facteurs de risque cardiovasculaires chez les personnes susceptibles de développer un jour la maladie d'Alzheimer. Il ne s'agit pas seulement de la prise de médicaments, mais de choses aussi simples que de faire de l'exercice deux ou trois fois par semaine et d'avoir une alimentation saine, faible en gras d'origine animale, riche en gras insaturé comme celui qu'on trouve dans les poissons, et riche en fibres et en légumes, comme c'est le cas dans le régime méditerranéen. Nous discuterons plus loin en détail des facteurs de protection et des régimes qui ont été scientifiquement validés par les chercheurs.

Des études de populations publiées récemment estiment que 3 % des cas de maladie d'Alzheimer à l'échelle mondiale sont causés par le diabète, 5 % par l'hypertension artérielle et plus de 13 % par l'inactivité physique (Norton et coll., 2014) ! En revanche, on observe depuis quelques années un ralentissement de l'augmentation du nombre de cas d'Alzheimer dans certains pays occidentaux et une réduction formelle du risque de la maladie en Angleterre, aux Pays-Bas, en Suisse, au Danemark et même aux États-Unis. On attribue ce succès modeste, mais significatif, à une gestion plus agressive des facteurs de risque cardiovasculaires, à l'apparition de nouveaux

médicaments plus efficaces pour le traitement du diabète, de l'hypertension et du cholestérol sanguin sans oublier une promotion toujours plus grande de l'activité physique à tout âge. Si l'on ajoute à ces éléments une réduction importante du tabagisme en Occident ainsi qu'une éducation en progression constante (à propos de tout ce qui atténue les risques d'Alzheimer), on comprend mieux les origines de la réduction du risque observée ces dernières années. Cela dit, l'explosion du nombre de gens âgés de soixante-cinq ans et plus en Occident, alimentée par la génération des baby-boomers, nous ramène à la dure réalité : il devient de plus en plus impératif de mettre au point un traitement préventif contre la maladie d'Alzheimer qui aille bien au-delà de la simple réduction des facteurs de risque.

## L'ÉDUCATION ET LA MALADIE D'ALZHEIMER

Le degré de scolarisation semble jouer un rôle important dans le risque de développer la maladie d'Alzheimer. Les personnes ayant une scolarité de douze années ou moins ont un risque plus élevé d'être atteintes de la maladie (Katzman, 1993). De la même manière, une scolarisation plus importante aurait pour effet de retarder l'apparition des premiers troubles de la mémoire. Une étude suédoise récente sur des jumeaux dont l'un est malade a permis de souligner que l'activité intellectuelle plus tôt dans la vie aurait une influence sur l'apparition de la maladie. Exploitant les données de la très large enquête PAQUID (Amieva et coll., 2005), des chercheurs français ont également pu mettre en évidence cette influence de l'activité intellectuelle précoce et le vieillissement cognitif après soixante-cinq ans. Par contre, les données scientifiques indiquent que les occupations à l'âge adulte ne semblent pas

jouer un rôle déterminant sur le taux de risque de développer la maladie d'Alzheimer, contrairement aux activités intellectuelles pratiquées durant l'enfance et l'adolescence.

L'explication proposée suggère que l'éducation soutenue pendant de nombreuses années sollicite beaucoup le cerveau et crée une forme de protection efficace contre les effets dommageables de la maladie d'Alzheimer. C'est que ces cerveaux sont plus à même de compenser les dégâts causés par le processus neurodégénératif, ce qui leur permet de rester en fonction malgré les dégâts subis. On appelle cette explication la « théorie des réserves synaptiques » (ou la « théorie de la réserve cognitive »), c'est-à-dire qu'un cerveau stimulé par une activité cérébrale soutenue au cours des années crée un réseau étendu de connexions et de branchements neuronaux qui supporte mieux les dommages causés par le vieillissement normal ou pathologique.

L'épidémiologie à grande échelle a permis à plusieurs groupes de chercheurs dans le monde entier d'étudier la nature des facteurs de protection qui seraient susceptibles de ralentir la progression de la maladie, et peut-être même de la prévenir. La recherche de ces facteurs de protection a conduit au constat suivant : bien que divers facteurs semblent fournir un certain degré de protection, aucun des facteurs détectés à ce jour ne semble capable de ralentir ou de stopper la maladie d'Alzheimer chez quelqu'un qui en est atteint depuis un moment.

En d'autres termes, plusieurs de ces facteurs de protection semblent avoir un effet additif si l'on s'en prévaut en guise de prévention avant l'apparition des symptômes. Chez les personnes dont la maladie est déjà bien installée, ils semblent sans effet.

Parmi les facteurs de protection les mieux établis, voici ceux qui ont fait l'objet d'investigations scientifiques rigoureuses :



- une scolarité supérieure à douze années;
- les agents antihypertenseurs;
- les agents réducteurs du cholestérol sanguin (statines);
- les agents antioxydants (vitamine C, vitamine E, ginkgo biloba);
- les thérapies hormonales (œstrogènes);
- les agents anti-inflammatoires (naproxène, cortisone, ibuprofène);
- le vin rouge;
- l'alimentation de type méditerranéen (pauvre en viande rouge, riche en volaille, huile d'olive, légumes et graminées);
- l'exercice physique et intellectuel;
- la socialisation.

On ne peut évidemment pas dissocier ces facteurs de protection des facteurs de risque énumérés précédemment. Pour chaque facteur de risque discuté jusqu'ici, il est possible qu'une combinaison de traitements pharmacologiques ou certaines habitudes de vie parviennent à bloquer les effets négatifs les plus importants induits par ces facteurs. Par exemple, si l'on examine les effets des antihypertenseurs ou des agents pharmacologiques qui réduisent le taux de cholestérol sanguin, il est clair que la protection est liée au fait qu'un contrôle accru de l'hypertension artérielle et du cholestérol sanguin, dans les années ou les décennies précédant l'arrivée probable de la maladie d'Alzheimer, permet de réduire et même d'éliminer ces deux facteurs de risque. Notons que l'administration d'agents réducteurs du cholestérol ou d'antihypertenseurs chez des patients ayant déjà reçu un diagnostic d'Alzheimer ne semble pas freiner de façon marquée la progression de la maladie ou réduire sa gravité. En d'autres termes, l'effet protecteur de ces médicaments bénéficie surtout à ceux qui souffrent d'hypertension ou de cholestérol sanguin élevé et qui les reçoivent



bien avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie d'Alzheimer.

Dans le cas des agents antioxydants, la situation est beaucoup plus claire. La vitamine E, les extraits de ginkgo biloba, la vitamine C et l'ubiquinone ne freinent aucunement la progression de la maladie chez ceux qui ont été diagnostiqués. L'administration préventive des vitamines E et C ou d'extraits de ginkgo biloba chez des gens à risque d'avoir la maladie d'Alzheimer n'offre aucun bénéfice sur le plan de la mémoire ou de la prévention de la maladie. L'ensemble des données scientifiques les plus solides dans le domaine donne peu d'espoir ; la thérapie antioxydante ne fonctionne ni avant ni après l'apparition de la maladie.

Pendant longtemps, on a cru fermement que l'administration d'œstrogènes après la ménopause chez les femmes âgées de soixante ans et plus pouvait procurer une certaine protection contre la maladie d'Alzheimer. Encore aujourd'hui, les données épidémiologiques laissent entendre qu'un tel bénéfice est réel et qu'il y a un effet positif mesurable quant à la mémoire et au risque de développer la maladie d'Alzheimer chez les femmes postménopausées traitées aux œstrogènes. Toutefois, on ne peut passer sous silence le fait que des études de grande envergure portant sur des femmes postménopausées ainsi traitées montrent un risque accru de développer certains types de cancer, dont ceux du sein et du côlon. De plus, l'administration d'œstrogènes chez des patientes ayant reçu un diagnostic d'Alzheimer n'a eu aucun effet, positif ou négatif, sur les personnes qui participaient à l'étude. C'est donc dire qu'il n'y a aucune preuve scientifique à ce jour qui permettrait de croire que la progression de la maladie d'Alzheimer est affectée d'une façon ou d'une autre par les œstrogènes, alors que l'utilisation de cette hormone en situation pré-Alzheimer offre des effets qui sont loin d'être négligeables,

surtout dans une perspective à long terme où le traitement préventif sera administré pendant plusieurs années et même quelques décennies. Les toutes dernières données scientifiques montrent cependant qu'il y a un bénéfice mesurable dans un contexte de prévention seulement et uniquement si la prise d'œstrogènes est instaurée rapidement après la ménopause ; la prise tardive ou qui a lieu dans les années suivantes n'aurait pas d'effets bénéfiques. Dans tous les cas, si la prise d'œstrogènes est envisagée, une femme doit amorcer une discussion exhaustive avec son médecin traitant concernant les risques de cancer liés à la prise de cette hormone, surtout si elle a des antécédents familiaux de cancer.

Cela nous amène à l'histoire intrigante du rôle des anti-inflammatoires dans la maladie d'Alzheimer. Les premiers indices scientifiques permettant de croire que l'utilisation des médicaments anti-inflammatoires pouvait être bénéfique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer viennent d'un groupe de chercheurs de l'Université Duke, en Caroline du Nord (Breitner et coll., 1994). Au cours des années 1990, ils sont parvenus à rassembler un grand groupe de jumeaux. La question fondamentale qui guidait ces chercheurs américains était la suivante : « Qu'est-ce qui explique le fait que de vrais jumeaux ou de vraies jumelles (monozygotes), qui ont exactement le même patrimoine génétique, commencent leur maladie d'Alzheimer respective avec cinq, dix et même quinze ans de différence ? »

En fait, la seule façon de répondre adéquatement à cette question était de comparer les styles et habitudes de vie des vrais jumeaux. Après avoir posé des dizaines et même des centaines de questions très personnelles aux participants, les chercheurs ont constaté que les jumeaux qui ne développaient pas l'Alzheimer, ou qui présentaient des symptômes de la maladie beaucoup plus tardivement, faisaient presque

tous... de l'arthrite ! Le premier réflexe des chercheurs fut donc de se demander : « Est-ce que l'arthrite aurait un effet protecteur inconnu à ce jour contre la maladie d'Alzheimer ? » Plus vraisemblablement, est-ce que les médicaments couramment utilisés pour contrôler la douleur en cas d'arthrite auraient un effet bénéfique indirect sur la progression de la maladie d'Alzheimer (et le risque de la voir apparaître) ? Or, après plus de vingt années de recherche, il est maintenant plutôt clair que les anti-inflammatoires non stéroïdiens présenteraient peu ou pas d'effet protecteur mesurable chez les personnes à risque avant qu'elles présentent des symptômes ; il est tout aussi clair qu'ils n'ont aucun effet bénéfique chez les personnes déjà atteintes de la maladie.

Alors, comment concilier les observations faites chez les jumeaux suggérant un effet protecteur des médicaments anti-inflammatoires et l'absence d'effet bénéfique dans plusieurs études cliniques effectuées à double insu chez les gens à risque, de même que chez les sujets atteints de la forme commune de la maladie d'Alzheimer ?

Nous n'en sommes pas sûrs, mais il est vraisemblable que nous avons mal interprété les résultats obtenus avec les jumeaux. Et si ce n'était pas les médicaments à proprement parler qui ont un effet protecteur, mais plutôt la maladie, c'est-à-dire l'arthrite elle-même, qui a incité les gens à prendre ces anti-inflammatoires ? Il faut se rappeler que l'arthrite est une maladie inflammatoire des articulations et que l'inflammation est le terme médical qui désigne la douleur, la raideur et l'enflure. Or il est devenu assez évident ces dernières années que l'inflammation a un rôle de premier plan à jouer dans les tout premiers stades de la maladie d'Alzheimer : plusieurs gènes impliqués dans l'inflammation sont devenus au fil du temps des facteurs de risque génétiques reconnus de la maladie d'Alzheimer. Donc, il est possible que la réponse

de notre corps à l'arthrite génère des molécules qui ont des propriétés bénéfiques vis-à-vis du processus biochimique qui cause la maladie d'Alzheimer. Une histoire intéressante à suivre.

## ET LE VIN ROUGE, ALORS ?

Les études sur la mortalité cardiovasculaire révèlent que la consommation de vin rouge suit une courbe en forme de U inversé, c'est-à-dire qu'une consommation modérée de vin aurait un effet bénéfique, alors que l'abstinence et une consommation excessive seraient inutiles ou, pire, nocives, dans le cas d'une consommation excessive. La consommation de vin rouge doit être modérée, régulière et intervenir au cours des repas (de deux à quatre verres par jour pour les hommes et d'un à deux verres par jour pour les femmes). Le vin rouge possède de multiples propriétés qui s'opposent à l'installation de l'athérosclérose, et des études récentes suggèrent qu'il aurait un effet légèrement protecteur contre la maladie d'Alzheimer.

Il est intéressant de noter que le vin rouge, à la différence du blanc, contient de puissants antioxydants appelés « polyphénols ». Ces composés interfèrent efficacement dans le processus de la peroxydation (ou oxydation) des gras dont nous nous nourrissons normalement lors d'un repas. Parmi les polyphénols du vin les plus connus, il y a le resvératrol, qui inhibe l'oxydation de la fraction du cholestérol contenue dans les lipoprotéines de type LDL (qui correspond au cholestérol transporté normalement dans le sang et qu'on appelle le « mauvais cholestérol », contrairement au bon cholestérol contenu dans les HDL).

De plus, le vin rouge est un puissant dilatateur des vaisseaux sanguins. Sous l'effet du vin rouge, les vaisseaux sanguins déclenchent le relâchement de leur tunique de muscle lisse, ce

qui provoque la vasodilatation et donc un accroissement du débit sanguin. Le vin rouge est également un antiagrégant des plaquettes sanguines en ce sens qu'il inhibe la formation de caillots (thrombus) en s'opposant au regroupement en amas des plaquettes dans les vaisseaux et à la coagulation du sang. Il agit en quelque sorte comme un agent antihypertenseur. La première étude scientifique publiée en France sur le vin rouge, en 1997, a associé une consommation modérée et régulière à un risque plus faible d'être atteint de la maladie d'Alzheimer.

Deux études subséquentes chez des individus âgés de soixante-cinq ans et plus ont confirmé que l'ingestion de vin rouge – contrairement à celle d'autres boissons alcooliques comme la bière ou le vin blanc – est associée à un faible risque de démence, y compris la maladie d'Alzheimer. Plus tard, l'Étude longitudinale canadienne sur le vieillissement, une analyse prospective d'envergure effectuée auprès de la population canadienne, a déterminé que la consommation de vin rouge réduit le risque de maladie d'Alzheimer de près de 50 %. Les questions qu'il nous reste à examiner plus à fond sont : « Quelle est la quantité souhaitable de vin rouge qu'il faut consommer pour obtenir une efficacité maximale ? » et « Quel est le vin le plus efficace à cette fin : le français, l'espagnol, l'italien ou celui du Nouveau Monde ? »

## LE STYLE DE VIE ET LA DÉMARCHE PERSONNELLE

Les résultats scientifiques obtenus récemment laissent supposer qu'un certain nombre d'approches non pharmacologiques pourraient aider à prévenir la maladie d'Alzheimer, à atténuer certains symptômes, et même à soulager les personnes qui se plaignent des changements normaux de la mémoire associés au vieillissement.



## L'EXERCICE PHYSIQUE

Pratiqué trois fois par semaine, l'exercice physique tel que la marche rapide, le vélo, la natation ou la danse a un effet positif sur le fonctionnement intellectuel des personnes âgées subissant un peu de ralentissement intellectuel ou physique (qui sont dites « frêles »), mais qui n'ont pas la maladie d'Alzheimer. Cela a été démontré par la comparaison d'un groupe de personnes qui faisaient de l'exercice sous supervision avec un groupe témoin qui ne faisait rien de spécial. Une étude effectuée à Seattle, aux États-Unis (Larson et coll., 2006), a même démontré qu'en maintenant ces exercices physiques pendant six ans les symptômes de la maladie d'Alzheimer étaient retardés significativement. Du point de vue biologique, des études récentes ont démontré que l'exercice régulier induit des changements restauratifs qui augmentent la santé des neurones du cerveau et la connectivité électrique entre les différentes cellules, et facilitent la prolifération de nouvelles cellules neuronales dans certaines régions du cerveau associées à la mémoire et à l'apprentissage. On attribue ces bienfaits à une molécule en particulier, le facteur de croissance cérébral, ou BDNF, qui est libéré pendant l'exercice (Choi et coll., 2018). Des scientifiques discutent actuellement de la possibilité d'administrer à des fins thérapeutiques ce facteur de croissance chez des sujets atteints de la maladie ou à risque de la développer un jour.

En revanche, la pratique de la course peut causer un vieillissement accéléré de certaines articulations, et des personnes peuvent commencer à souffrir d'angine de poitrine si elles se mettent à faire trop d'exercice sans supervision. Il est donc prudent de voir son médecin de famille en premier lieu, puis de pratiquer l'exercice physique de son choix au moins trois fois par semaine, en écoutant son corps pour ne pas trop augmenter les effets du vieillissement sur les articulations.



## Si vous désirez participer à la recherche

Si vous avez déjà reçu un diagnostic de début de maladie d'Alzheimer, vous pouvez également participer à des travaux de recherche clinique avec ou sans médicament en communiquant avec l'une des cliniques du Consortium des centres canadiens pour la recherche clinique cognitive, ou encore avec notre centre de recherche, dont les coordonnées apparaissent à la fin de cet ouvrage. Vous pouvez également indiquer dans votre mandat de protection que vous souhaitez participer à la recherche sur votre maladie, en précisant que vous acceptez qu'il y ait des risques si vous essayez un nouveau traitement, tout en sachant que ces risques seront surveillés de très près par un comité d'éthique à la recherche et par les personnes que vous choisirez comme mandataires.

## L'EXERCICE INTELLECTUEL

Il a également été démontré qu'un entraînement intellectuel aide la mémoire de personnes ayant de légers déficits cognitifs. Il en va de même d'un entraînement à mieux s'orienter dans l'espace (par des tâches visuospatiales) ou à prendre des décisions (par des tâches de direction). Cela ne permet cependant d'améliorer que la performance à la tâche à laquelle on s'entraîne. Une amélioration dans la pratique des activités de tous les jours n'a pas encore été démontrée grâce à ces exercices, mais un effet sur des tests intellectuels a pu être décelé par la Dre Sherry Willis, à Seattle, même après cinq ans, en comparant différents groupes de participants (Willis et coll., 2006). La Dre Sylvie Belleville, à Montréal, a également observé sur les tests de mémoire un effet similaire persistant au moins une année (Belleville, 2008); un effet bénéfique sur

le fonctionnement du cerveau a même été démontré grâce à la résonance magnétique (Belleville, 2011). L'état des personnes ayant déjà reçu un diagnostic de la maladie d'Alzheimer ne semble pas s'améliorer de façon importante, bien que la combinaison de médicaments spécifiques à cette maladie et d'exercices intellectuels paraisse avoir un effet additif. Il est donc raisonnable de conseiller à tous de garder leur cerveau actif en pratiquant une activité de leur choix, de préférence une activité exigeant une interaction sociale. Il n'y a pas de preuve révélant qu'une activité intellectuelle est meilleure qu'une autre, le choix est donc assez varié : bridge, échecs, mots croisés, sudoku, Facebook, Internet...

## L'ALIMENTATION SAINE ET ENRICHIE

Les études épidémiologiques suggèrent qu'une alimentation de type méditerranéen riche en poissons et/ou en viandes blanches, en huile d'olive ainsi qu'en fruits et légumes frais diminue les effets de l'âge sur le fonctionnement intellectuel (Frisardi et coll., 2010). Des essais cliniques ont démontré que des suppléments en oméga-3 atténuent les symptômes de dépression et améliorent certains aspects du fonctionnement intellectuel. L'étude canadienne sur la santé et le vieillissement a démontré que les personnes âgées de soixante-cinq ans et plus qui prennent des vitamines ont un risque réduit de déclin intellectuel après cinq ans. En revanche, trop prendre de certaines substances nuit à la santé. Par exemple, la vitamine E sous la forme d'alpha-tocophérol augmente le risque de mortalité si elle est prise à des doses excédant 400 unités internationales (UI) par jour ; en outre, chez l'homme, la prise de supplément de 400 unités par jour a été formellement associée à une augmentation du risque du cancer de la prostate dans deux études

indépendantes récentes. Trop d'acide folique (la vitamine B<sub>9</sub>) en l'absence de déficience peut nuire aux facultés intellectuelles. Le meilleur conseil serait donc de ne pas prendre de suppléments d'une seule substance à moins d'avoir une carence (par exemple de la vitamine B<sub>12</sub>), mais de miser plutôt sur un régime varié qui comprend le meilleur du régime méditerranéen. Nous reviendrons dans le chapitre 8 sur les détails de ce régime et les recommandations récentes de l'OMS pour réduire les risques de maladies chroniques telles que l'Alzheimer et les maladies cardiovasculaires.

## LA COMBINAISON DES INTERVENTIONS

Plusieurs chercheurs au Canada, aux États-Unis et en France pensent que la combinaison de ces interventions (exercices physiques et intellectuels, diète enrichie) pourrait avoir un effet additif, atténuer les symptômes déjà existants et peut-être retarder le début de la maladie d'Alzheimer. Des études scientifiques en cours un peu partout – en France, aux États-Unis, en Finlande, en Chine, en Angleterre et dans plusieurs autres pays – se sont regroupées sous l'acronyme FINGERS (ou le World Wide Fingers Network; voir Kivipelto et coll., 2018) afin de créer une étude d'envergure mondiale qui propose d'évaluer des interventions multidomaines pouvant modifier plusieurs paramètres liés à notre style de vie et à nos habitudes de consommation. Les résultats préliminaires de la phase 1 de cette approche effectuée en Finlande ont été très surprenants et positifs. On parle d'interventions de type comportemental concernant par exemple la cigarette et l'exercice, d'interventions diététiques, de gestion active des facteurs de risque liés à l'hypertension, au diabète, à la dépression et à l'obésité. Il n'est toutefois pas certain qu'il serait possible de restreindre

les milliers de volontaires souhaitant participer à de telles études à intervenir sur un seul paramètre (exercices physiques seulement, exercices intellectuels seulement, diète enrichie seulement) ou sur une combinaison des trois, avec ou sans counseling, pendant plusieurs années, car la tentation serait forte de tout faire pour rester en santé.

## **QUE FAIRE POUR PARTICIPER À LA RECHERCHE MÉDICALE ?**

Nous souhaitons tous maintenir ou améliorer notre mémoire. La recherche sur les déficits cognitifs légers et la maladie d'Alzheimer aura donc un impact positif pour tous, surtout en ce qui concerne les traitements qui ne sollicitent pas de médicaments, mais plutôt une amélioration du style de vie. Il est à espérer que les protocoles et les exercices expérimentés dans les études en cours seront mis à la disposition du public en général par le biais d'Internet, et que les exercices les plus utiles seront ainsi accessibles à tous.

Pour les personnes qui se considèrent comme à plus haut risque de développer la maladie d'Alzheimer en raison de leur histoire familiale (essentiellement un parent du premier degré – père, mère, frère ou sœur – atteint avant soixante-dix ans), il sera bientôt possible de faire faire une évaluation de ce risque grâce à une échelle qui prend en compte le degré de scolarisation, l'histoire familiale de la maladie, le poids, l'âge actuel, la pression artérielle, le taux de cholestérol et les habitudes quant à la pratique d'exercice physique. Selon les cas, certaines personnes pourront s'inscrire comme volontaires dans les grandes études de prévention qui sont en cours au Canada et en France, de même qu'aux États-Unis.

## En résumé

### **Les facteurs usuels de risque et de protection**

Bien que des sommes colossales aient été investies dans la recherche médicale visant à mettre au point des médicaments capables de ralentir ou de stopper la maladie d'Alzheimer, ce sont les approches dites « non pharmacologiques » qui nous ont donné des pistes de solutions s'inspirant fortement de la médecine cardiovasculaire.

Ainsi, des études de grande envergure (dont on a pu reproduire les résultats) nous ont permis de découvrir que l'exercice physique modéré pratiqué plusieurs fois par semaine ralentit la progression de la maladie de façon perceptible, et la retarde même chez des individus à risque, mais non symptomatiques. Il en va de même lorsqu'on adopte un régime de type méditerranéen, pauvre en viande rouge, mais riche en viande blanche et en poisson, en huile d'olive, en fruits et en légumes. Enfin, il est devenu tout aussi évident que de saines habitudes d'activité intellectuelle ont pour effet de contrer de façon légère, mais significative, la progression de la maladie chez les gens atteints.

Liée aux comportements plutôt qu'aux médicaments, chacune de ces interventions apporte des bienfaits mesurables, et encore davantage lorsqu'on la combine à d'autres.





## CHAPITRE 8

# Quand je serai grand, ou la recherche médicale dans les années à venir

Au cours des dix dernières années, la recherche scientifique a permis de mieux comprendre les mécanismes fondamentaux du déclenchement et de l'évolution de la maladie d'Alzheimer.

Nous connaissons désormais trois causes intrinsèques responsables des formes précoces et agressives de la maladie d'Alzheimer purement familiale. Bien que ce groupe de patients ne constitue qu'une très faible minorité des cas (environ 2 à 5 %), notre compréhension des mécanismes moléculaires en jeu dans ces formes dévastatrices de la maladie a permis de recréer en laboratoire, dans le cerveau de souris génétiquement modifiées, certaines des composantes fondamentales de la maladie d'Alzheimer. Il faut savoir que, contrairement à des maladies telles que le cancer, le diabète et les accidents vasculaires cérébraux, nous ne connaissons aucun animal qui, dans la nature, développe une maladie neurodégénérative identique à la maladie d'Alzheimer chez les humains. C'est en partie pour cette raison que les progrès scientifiques des dernières décennies sur l'Alzheimer ont été

beaucoup plus lents que les progrès réalisés sur des maladies touchant des organes périphériques comme le foie ou les reins. De plus, le cerveau est sans aucun doute l'organe le plus complexe de notre corps, et son fonctionnement ne demeure aujourd'hui que très partiellement élucidé.

C'est donc dans ce contexte de travail de recherche difficile que les scientifiques intéressés à faire la lumière sur les causes fondamentales de la maladie d'Alzheimer ont dû se résoudre à utiliser des modèles imparfaits recréés en laboratoire avec des outils qui, au mieux, représentent une approximation des symptômes et des pathologies de la maladie qui frappe les humains.

Les obstacles que les chercheurs rencontrent du côté de la recherche de nouveaux médicaments sont tout aussi difficiles à surmonter et d'une complexité tout aussi impressionnante. Il faut bien comprendre que les médicaments qui sont offerts aujourd'hui en pharmacie sont issus de découvertes scientifiques faites au milieu des années 1980 ! C'est en effet à cette époque qu'on a réussi à établir précisément la nature chimique des principaux centres de contrôle de la mémoire et de l'apprentissage. C'est aussi peu de temps après cela que les chercheurs sont parvenus à distinguer les régions du cerveau affectées par le processus dégénératif si caractéristique de la maladie d'Alzheimer. Les chercheurs ayant déterminé avec précision le site et la gravité des pertes en transmetteurs chimiques qui contrôlent la mémoire, les sociétés pharmaceutiques ont pu se mettre à l'ouvrage et développer des médicaments actifs qui visaient spécifiquement à stimuler les cellules cérébrales toujours en vie afin de leur permettre de travailler plus fort et plus longtemps.

Ces médicaments, qu'on qualifie de « symptomatiques », sont en fait des molécules chimiques (figure 16) dont le but premier est d'empêcher la destruction des transmetteurs chimiques qui sont déjà en déficit dans le cerveau des personnes atteintes de la

maladie d'Alzheimer. Comme leur nom l'indique, ces médicaments agissent avant tout sur les symptômes et n'ont pas beaucoup d'effet sur la progression habituelle de la maladie. C'est pourquoi ils n'empêchent aucunement la mort des cellules du cerveau et n'offrent que des effets temporaires, pendant six à vingt-quatre mois, qui varieront grandement d'un patient à l'autre.

À l'origine, les chercheurs engagés dans les travaux de validation de ces médicaments symptomatiques étaient convaincus que nous n'aurions à les utiliser que pendant quelques années tout au plus, en attendant l'élaboration de meilleurs médicaments permettant de prévenir ou d'arrêter la progression de la maladie. Or il est vite apparu que l'atténuation des symptômes est beaucoup plus facile à réaliser que l'interruption de la maladie. Depuis ce temps, les chercheurs du monde entier se sont inspirés des découvertes faites à propos des formes familiales précoces pour mettre au point de nouveaux médicaments qui, on l'espère, pourront s'attaquer à la racine du problème, au facteur responsable de la progression de la maladie dans sa forme commune. Mais là encore, on a dû faire face à de nombreux échecs consécutifs, parce que les effets secondaires de ces nouveaux médicaments excédaient les bénéfices, ou alors les résultats étaient tout simplement négatifs. Parmi les effets secondaires les moins graves que l'on éprouve parfois, il y a la nausée, les vomissements ou encore les maux de tête.

Ayant choisi comme cible principale les fameux dépôts d'amyloïde (ou plaques séniles), les chercheurs ont tenté d'utiliser différentes stratégies pour bloquer la production de la toxine, stimuler sa dégradation et favoriser sa dépolymérisation. Malheureusement, dans toutes les études menées jusqu'à ce jour, les résultats ont été négatifs, c'est-à-dire que les personnes à qui on donnait un placebo parvenaient à faire tout aussi bien que les patients recevant l'ingrédient actif.

En 2019, on pouvait dénombrer au moins six échecs de vaccins différents; cinq inhibiteurs de production d'amyloïde ont mordu la poussière, et plusieurs agents dépolymérisants ont aussi échoué aux tests. On estime à plus de 5 milliards de dollars les sommes perdues dans ces nombreuses études cliniques. Il y a pire : les études portant sur trois inhibiteurs de synthèse de l'amyloïde menées par trois compagnies pharmaceutiques différentes ont dû être interrompues parce que ces médicaments accéléraient la progression de la maladie ! Le plus fascinant dans ce travail de longue haleine, c'est que tous ces médicaments expérimentaux fonctionnent très bien chez la souris génétiquement modifiée qui mime certains aspects de la maladie d'Alzheimer chez l'humain. Inutile de dire que cela a fait sourciller bon nombre de chercheurs internationaux peu enthousiasmés par l'hypothèse amyloïde.

Ces échecs multiples ont poussé certains chercheurs, y compris les auteurs de ce livre, à remettre sérieusement en question la validité des modèles animaux d'amyloïde sur lesquels on travaille, et surtout les prémisses des recherches, soit que ce qui est anormal ou déficient dans les formes familiales précoces et très agressives de la maladie d'Alzheimer l'est aussi dans la forme commune de la maladie. En d'autres termes : « Est-il possible que les formes familiales précoces soient causées par des déficits complètement différents de ceux qui déclenchent la maladie dans sa forme commune ? » Si c'était le cas, ce ne serait pas une première dans les annales de la médecine moderne. Par exemple, le diabète de type 1 (la forme précoce et agressive) est causé par une déficience en insuline, alors que la forme de type 2 (la forme adulte) ne l'est pas, à tel point que les stratégies de traitement utilisées aujourd'hui pour contrôler ces deux formes de diabète sont différentes. Il en va de même pour la forme précoce de parkinsonisme juvénile, qui est surtout d'ordre familial, alors que la forme

commune apparaît généralement vers les soixante ans. Là aussi, les caractéristiques des deux formes sont relativement différentes, tout comme le rôle de la génétique.

Par ailleurs, l'incursion dans le domaine des vaccins anti-amyloïde s'est aussi soldée par de nombreux échecs, du moins jusqu'à maintenant. De plus, dans l'une des toutes premières études cliniques, un petit groupe de patients ne pouvant tolérer le vaccin ont développé des effets secondaires graves, comme l'encéphalite, dont certains ont causé la mort.

En fait, de manière générale, et non seulement avec le vaccin, le champ de la recherche thérapeutique consacrée à la maladie d'Alzheimer a connu des années plutôt sombres. Aucun nouveau médicament n'a reçu d'approbation gouvernementale depuis le lancement de l'Ebixa (mémantine), appelé aussi Namenda, en 2003. Ce médicament aux effets thérapeutiques modestes est utilisé uniquement chez les patients parvenus aux stades modérés ou avancés, seul ou en combinaison avec l'un ou l'autre des inhibiteurs de cholinestérase.

Les chercheurs se sont donc remis à la tâche. Leur objectif principal : étendre les différents champs de recherche de façon à dépister de nouvelles cibles thérapeutiques pouvant ralentir, arrêter et même prévenir la maladie d'Alzheimer. Depuis cinq ans environ, on a élaboré de nouvelles approches thérapeutiques qui couvrent toute une gamme de mécanismes moléculaires. Voyons brièvement leur fonctionnement.

## L'AMYLOÏDE : L'IMMUNISATION PASSIVE À L'ESSAI

Ayant appris très chèrement des premières études sur le vaccin anti-amyloïde chez l'humain, l'industrie pharmaceutique a investi plusieurs centaines de millions de dollars pour développer des vaccins de seconde génération qui s'attaqueraient



plus spécifiquement aux dépôts d'amyloïde si caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Ces nouveaux vaccins sont actuellement à l'étude. La version la plus avancée est étudiée chez plus de 4 000 patients dans plusieurs pays. Ce produit a déjà subi toute une batterie de tests imposés par les différents organismes de réglementation des pays concernés pour garantir l'acceptabilité des effets secondaires et des risques pour la santé. Présentés en 2008, les résultats préliminaires, bien que très légèrement positifs, laissent croire que le vaccin fonctionnera probablement plus efficacement chez les personnes qui ont déjà la prédisposition génétique particulière appelée « apolipoprotéine E3 ». Malheureusement, à l'été 2012, deux sociétés pharmaceutiques différentes ont dû rendre publics des résultats négatifs. L'immunisation passive ciblant l'amyloïde ne fonctionne pas dans la maladie d'Alzheimer de type sporadique.

Toujours dans la foulée des efforts destinés à réduire la production et l'accumulation d'amyloïde dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, plusieurs entreprises de biotechnologie tentent de mettre au point des inhibiteurs pharmacologiques de synthèse (production) de l'amyloïde qui offrent des profils d'effets secondaires beaucoup plus sûrs que ceux qui avaient été présentés jusqu'à maintenant. Cependant, puisqu'un nombre de plus en plus important de scientifiques remettent en question la place centrale attribuée à l'amyloïde dans la recherche de nouveaux médicaments contre la maladie d'Alzheimer, plusieurs entreprises et universités ont abandonné l'hypothèse amyloïde. Par exemple, les sociétés pharmaceutiques Pfizer, Johnson & Johnson, Astra Zeneca et Eli Lilly ont récemment fait savoir qu'elles abandonnaient cette voie de recherche après l'obtention de résultats négatifs pour plusieurs de leurs médicaments anti-amyloïdes expérimentaux. Les chercheurs travaillent



donc dorénavant sur d'autres cibles thérapeutiques. En voici quelques exemples prometteurs.

## **LE DIMEBON : UN AGENT SYMPTOMATIQUE OU UN STABILISATEUR DE LA MALADIE ?**

C'est dans cette conjoncture qu'on a vu apparaître les premières données scientifiques concernant le Dimebon. Ce produit, dont l'utilisation dans le traitement de la maladie d'Alzheimer est innovatrice, fut employé en Russie pendant plus d'une trentaine d'années comme médicament antihistaminique, un ingrédient actif contre le rhume des foins. Les antihistaminiques sont aussi utilisés couramment pour atténuer les symptômes de la grippe ou du rhume causant l'écoulement nasal. Les résultats d'une première étude effectuée en Russie laissaient supposer que ce médicament pourrait aussi diminuer les symptômes Alzheimer de façon très importante, et ce, dès les premiers signes de la maladie. Toutefois, les études récentes nord-américaines et européennes ne sont pas parvenues à reproduire les bénéfices observés initialement dans la population russe. A-t-on affaire à des populations différentes, certaines répondant mieux au médicament que d'autres ? Est-ce une question de génétique, ou est-ce tout simplement en raison du fait que les dernières études ont utilisé un échantillonnage plus important que la première étude russe ? Les mécanismes biochimiques par lesquels cet agent pharmaceutique exercerait son efficacité thérapeutique sont encore plutôt nébuleux, car des résultats préliminaires indiqueraient qu'il pourrait y avoir des effets négatifs tout autant que positifs associés à l'utilisation de ce médicament pendant de longues périodes. Une autre histoire à suivre...

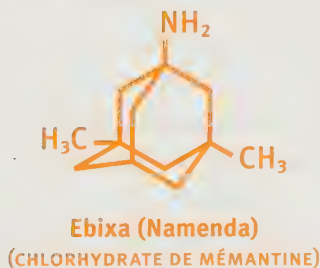
## DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS SYMPTOMATIQUES PLUS PUISSANTS ?

Comme nous l'avons vu, les médicaments vendus aujourd'hui en pharmacie visent principalement à stimuler la mémoire et à favoriser l'apprentissage ou l'encodage de nouveaux renseignements dans notre cerveau (figure 16). Ces médicaments n'ont que peu d'effets sur la progression de la maladie et la perte des cellules dans le cerveau.

Cela dit, une nouvelle génération d'agents stimulateurs de la mémoire est en cours d'élaboration dans plusieurs centres de recherche pharmaceutique. Les plus prometteurs font partie de la famille des agents nicotiniques (de la même famille que la nicotine qu'on utilise pour cesser de fumer), qui, combinés aux médicaments actuels, pourraient grandement stimuler la mémoire, permettre d'accéder plus facilement à nos souvenirs récents et les emmagasiner plus efficacement et pour plus longtemps. Plusieurs de ces médicaments expérimentaux sont actuellement en phase d'évaluation chez l'humain et devraient être commercialisés, si tout va bien, d'ici quelques années. Évidemment, comme c'est le cas pour tous les médicaments, il est essentiel que l'ensemble des effets secondaires reste absolument sans danger et que les bénéfices de l'utilisation à long terme de ces nouveaux médicaments dépassent de façon importante ceux qu'on obtient avec les médicaments offerts actuellement. Les agents de type nicotinique, en plus de stimuler activement les cellules en cause dans la mémoire et l'apprentissage, peuvent aussi stimuler la reconnexion des cellules neuronales et promouvoir leur survie en période de stress biologique intense. C'est précisément ce qui génère tant d'intérêt pour ce nouveau type de molécules, qui auraient un mode d'action distinct, mais parfaitement complémentaire aux médicaments utilisés aujourd'hui, soit celui de stimuler

la mémoire et d'augmenter la survie des neurones toujours vivants pendant une période relativement longue.

Il est important de noter qu'un certain nombre de sociétés pharmaceutiques et biotechnologiques ont décidé de mettre au point des agents symptomatiques non cholinergiques (c'est-à-dire qui n'agissent pas sur le neurotransmetteur acétylcholine) qui permettraient d'augmenter de façon importante les capacités mémorielles des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Bien que la plupart de ces études n'en soient qu'à la phase d'évaluation préliminaire, des résultats encourageants ont été rapportés concernant des molécules qui stimulent les récepteurs sérotoninergiques de type 6, de même que les récepteurs cérébraux du glutamate – des médicaments de la famille de la mémantine.



Ces molécules ont été conçues non pas pour remplacer celles que nous utilisons aujourd'hui, mais bien pour compléter leur usage aux différentes phases de la maladie d'Alzheimer. Par exemple, on sait qu'en début de maladie l'effet des agents cholinergiques utilisés couramment est plutôt faible par rapport aux bénéfices qu'ils apportent dans la phase modérée et même sévère de la maladie. Il serait donc extrêmement intéressant de pouvoir augmenter le bénéfice sur la mémoire, dès l'amorce du traitement, en combinant deux (ou plusieurs) médicaments; c'est ce qu'on appelle la « polythérapie ». Par ailleurs, au fur et à mesure que la maladie progresse, il devient nécessaire

d'augmenter l'efficacité des médicaments pour contrecarrer les pertes continuelles de cellules cérébrales. Ces différents aspects du traitement et leur modulation sont actuellement à l'étude dans plusieurs pays.

## **AUGMENTER LA DURÉE DE SURVIE DES NEURONES : LES FACTEURS DE CROISSANCE ET LES CELLULES SOUCHES**

Un peu à la manière des agents cholinergiques, il existe une autre approche biologique qui consiste à réactiver les mécanismes fondamentaux de régénérescence qui sont latents dans le cerveau depuis l'enfance. Ces mécanismes, qui favorisent l'interconnexion entre les neurones et même parfois la division des cellules cérébrales, sont appelés les « facteurs de croissance ». Ce sont en réalité des molécules qui servent en quelque sorte de superviseur du chantier de construction. Ce sont elles qui donnent des ordres aux ouvriers subalternes responsables de construire de nouvelles connexions et de nouveaux branchements entre les différentes régions du cerveau (figure 10). Ces travaux permettent de stabiliser le réseau neuronal, que l'on peut comparer à un « réseau Internet » cérébral. C'est précisément par ces réseaux neuronaux que le cerveau forme toutes les connexions électriques nécessaires à la pensée, à la mémoire, aux mouvements, aux sens, etc. Les facteurs de croissance jouent un rôle crucial durant la période fœtale, au moment où se construisent ces réseaux, et encore pendant les trois premières années de la vie. C'est pendant cette période décisive que sont consolidés les branchements neuronaux qui lient les différentes régions du cerveau pour le reste de la vie, d'où l'expression « Tout se joue avant trois ans ».

Ces mêmes facteurs de croissance permettent, d'une part, la création de réseaux neuronaux qui emmagasinent les souvenirs,

les odeurs, les images perçues par les yeux, les sons et, d'autre part, toutes sortes d'interventions qui rendent les humains aptes à se déplacer et à interagir avec leur environnement immédiat. On voit donc que ces joueurs cruciaux dans l'élaboration des connexions entre les différentes régions du cerveau jouent un rôle déterminant pour modeler la personnalité, les attitudes, les aptitudes et, jusqu'à un certain point, la mémoire.

Plusieurs entreprises biotechnologiques et un petit nombre de sociétés pharmaceutiques ont élaboré des méthodes d'administration très sophistiquées de ces facteurs de croissance chez l'humain. La première série d'études, effectuée en Suède il y a une vingtaine d'années, a malheureusement échoué à la suite de l'apparition d'effets secondaires très graves produisant des douleurs vives dans les membres.

On a depuis raffiné les méthodes d'administration de ces facteurs de croissance. Il y a quelques années, une entreprise californienne a réussi, grâce à un vaporisateur nasal, à administrer un concentré de facteurs de croissance à un petit groupe de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Ce médicament est parvenu à entraver de manière mesurable la progression de la maladie. Toutefois, ces recherches demeurent embryonnaires, et il reste encore beaucoup d'étapes à franchir avant que ces médicaments soient évalués au cours de vastes études internationales portant sur plusieurs centaines de patients. L'approche demeure cependant très novatrice et prometteuse.

Des études dérivées de cette approche sont en cours, utilisant un mode d'administration tout à fait unique, soit une cellule humaine génétiquement modifiée pour sécréter les facteurs de croissance directement dans le cerveau (Eyjolfssdottir et coll., 2016). On a en effet réussi à introduire le gène humain des facteurs de croissance dans des cellules humaines compatibles qui ont ensuite été transplantées directement dans le cerveau de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer en phases légère



ou modérée de la maladie. Cette approche hautement originale et sécuritaire permet donc d'insérer directement dans le cerveau, à l'aide d'une longue aiguille, une source de production continue de facteurs de croissance (des cellules vivantes) qui provient de la personne elle-même. Si une personne devient son propre donneur de cellules, tout rejet est évité, puisque le système immunitaire perçoit ces cellules comme les siennes.

Jusqu'à maintenant, l'étape la plus difficile à maîtriser a été la chirurgie. En effet, depuis les années 1990, l'époque des premières transplantations chirurgicales de cellules fœtales embryonnaires effectuées chez les patients parkinsoniens ou Alzheimer, les chirurgies entraînent un taux de mortalité accru. Dans les études mexicaines et américaines, de 35 à 50 % des patients décèdent à la suite des chirurgies; on comprend dès lors que les chercheurs et les chirurgiens soient quelque peu réticents à utiliser la transplantation de cellules comme moyen thérapeutique. Il reste donc un long parcours avant que cette technologie de pointe ne soit utilisée couramment dans les hôpitaux.

La problématique de la chirurgie cérébrale chez les personnes âgées et malades s'applique aussi aux cellules souches créées en laboratoire. Ces cellules sont généralement prélevées du patient qui doit recevoir l'autotransplantation, puis soumises à des traitements intensifs avec des facteurs de croissance purifiés. Ce traitement effectué en dehors du corps a pour effet de transformer ces cellules souches informes en cellules cérébrales compatibles avec le cerveau du patient.

En principe, il ne devrait pas y avoir de rejet; il deviendrait donc possible de remplacer les cellules mortes par de nouvelles cellules en santé. Malheureusement, cette démarche n'atténue pas les risques de la chirurgie cérébrale, toujours aussi hasardeuse. De même, les facteurs biologiques responsables de la mort des cellules dans le cerveau Alzheimer sont toujours présents et susceptibles de s'attaquer aux cellules souches nouvellement transplantées.



C'est pourquoi nous souhaitons souligner ici que nous, chercheurs et auteurs de ce livre, émettons beaucoup de réserves à l'égard du battage médiatique autour des cellules souches, qui, selon les dires des journalistes, pourraient guérir miraculeusement la chorée de Huntington, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et même la sclérose en plaques. En théorie, ces hypothèses de travail sont attrayantes, mais, en pratique, nous éprouvons face à elles de très sérieux doutes, surtout dans le cas de la maladie d'Alzheimer. Les maladies d'Alzheimer et de Parkinson frappent essentiellement des gens âgés qui ont beaucoup de difficulté à récupérer à la suite d'une chirurgie, quelle qu'elle soit, mais en particulier celle qui est effectuée sur le cerveau.

## **LES ANTIOXYDANTS : EST-CE QUE CELA VAUT LA PEINE DE CONTINUER ?**

L'utilisation d'antioxydants tels que la vitamine E et la vitamine C dans le traitement de la maladie d'Alzheimer a longtemps frappé l'imaginaire populaire. Il va de soi que le fait que ces vitamines soient faciles à acheter et qu'elles n'exigent pas de prescription d'un médecin favorise grandement cet engouement. De vieilles études épidémiologiques laissaient supposer que l'utilisation de la vitamine E ou de la vitamine C pourrait retarder de façon importante l'arrivée prévue de la maladie d'Alzheimer dans des populations à fort risque. Or des études cliniques extrêmement bien contrôlées et effectuées à double insu (études dans lesquelles le médecin et le patient ignorent tous les deux s'ils utilisent le médicament actif ou un placebo sous forme de « pilule de sucre ») ont permis d'éliminer une fois pour toutes la pertinence de l'utilisation d'antioxydants tels que la vitamine E, l'ubiquinone, la vitamine C et le ginkgo

biloba dans la prévention et le traitement de la maladie d'Alzheimer. Réalisées à grand coût, ces études ont clairement démontré que, sur une période de plusieurs années, ces antioxydants administrés oralement n'engendrent aucun effet bénéfique, que ce soit sur le plan de la prévention de la maladie ou sur celui de sa progression dans le temps.

Cela dit, il n'est pas impossible que d'autres antioxydants, plus puissants encore ou sélectifs pour le cerveau, soient capables d'interférer avec le processus dégénératif si caractéristique de la maladie d'Alzheimer. On sait par exemple que les gens qui consomment du vin rouge en quantité modérée voient leur risque de développer la maladie d'Alzheimer diminuer légèrement, et ce, dans une grande proportion. Ce phénomène a amené les chercheurs à évaluer les différents types de molécules que l'on trouve couramment dans le vin rouge (et non dans le vin blanc, la bière ou les autres boissons alcooliques) et à purifier les molécules qui ont des propriétés antioxydantes supérieures. Parmi les milliers de composés présents, une molécule particulière, le resvératrol, semble avoir les propriétés requises pour freiner la progression de la maladie d'Alzheimer. Un certain nombre d'entreprises de biotechnologie ont purifié le resvératrol et étudient actuellement son utilisation chez de petits groupes de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Des études préliminaires montrent des effets significatifs au niveau de la réduction des biomarqueurs cérébraux et périphériques de pathologie Alzheimer, une atténuation de l'activité inflammatoire du cerveau et une meilleure imperméabilisation de la barrière sang/cerveau (Martin, 2017). Il reste toutefois à montrer que le resvératrol a un effet probant positif sur la progression de la maladie.

L'aspect le plus intéressant de cette approche est sans doute le fait que le resvératrol est un supplément alimentaire, et non pas un médicament. Si le resvératrol se révélait suffisamment

efficace, sa distribution serait facilitée et on pourrait l'utiliser sans avoir à rencontrer un médecin.

## QU'EN EST-IL DE L'ŒSTROGÈNE CHEZ LES FEMMES POSTMÉNOPAUSÉES ?

Nous avons vu dans un chapitre précédent que, selon des études de population prospectives, l'œstrogène aurait des effets protecteurs contre la maladie d'Alzheimer, alors que son utilisation chez les femmes postménopausées était associée à un risque accru de cancer. Aucune femme ne devrait avoir à choisir entre le cancer et la maladie d'Alzheimer. Des entreprises de biotechnologie et des sociétés pharmaceutiques ont donc élaboré des molécules chimiques semblables à l'œstrogène, mais qui ont une structure moléculaire suffisamment différente pour en éliminer les risques associés aux cancers du sein et du côlon.

L'un des médicaments actuellement à l'étude est le raloxifène. Ce médicament est déjà couramment utilisé dans le traitement de l'ostéoporose et de certaines maladies des os. En diminuant la dose, les chercheurs tentent de déterminer si, chez les femmes postménopausées, ce médicament pourrait améliorer les déficits de la mémoire. Publiés en 2015, les résultats d'une petite étude ne rapportent aucun bénéfice cognitif chez les femmes ayant déjà reçu un diagnostic de maladie d'Alzheimer. Il va de soi que l'étude ne permet pas de détecter un effet modeste. De plus, des résultats publiés récemment montrent que l'effet protecteur de l'œstrogène est à son maximum immédiatement au début de la ménopause et qu'il diminue rapidement chez les femmes commençant le traitement plusieurs années après la ménopause (entre soixante-cinq et soixante-dix-neuf ans). Il semble donc que le moment où on commence le traitement soit crucial pour en tirer l'effet protecteur maximal. Il n'est toutefois pas recommandé

aujourd'hui d'utiliser l'hormonothérapie à des fins de prévention de la maladie d'Alzheimer tant et aussi longtemps que les études appropriées de prévention n'auront pas été faites.

## **SI LE DIABÈTE EST UN FACTEUR DE RISQUE, POURQUOI NE PAS UTILISER L'INSULINE ?**

Le diabète et le syndrome métabolique (obésité abdominale et hypertension artérielle combinée à l'hypercholestérolémie) sont devenus officiellement des facteurs de risque reconnus de la maladie d'Alzheimer lorsqu'ils frappent une personne dans la quarantaine ou la cinquantaine. Or, puisqu'il s'agit de facteurs de risque clairement établis, on peut se demander si les traitements usuels de ces maladies, dont l'insuline et les médicaments qui augmentent la sensibilité à l'insuline, n'auraient pas d'effets positifs sur les symptômes de l'Alzheimer.

Sur la base de ces observations préliminaires, un certain nombre d'études ont été mises en place, en Amérique du Nord et en Europe, pour analyser l'utilisation des médicaments de la famille des glitazones. Ces médicaments sont couramment utilisés dans le traitement du diabète de type 2, alors que l'insuline est employée pour le traitement du diabète de type 1, et parfois pour le type 2. Des résultats très préliminaires présentés en 2019 au cours de congrès internationaux laissent croire que l'insuline à faible dose et en administration intranasale (sous forme d'aérosol) pourrait avoir des effets bénéfiques sur la mémoire et sur l'évolution de la maladie d'Alzheimer chez un petit groupe de patients bien ciblés. Le défi, semble-t-il, est de mettre au point un vaporisateur nasal d'insuline fiable : selon le modèle d'appareil utilisé, on observe soit peu d'effet, soit un effet positif très intéressant, ce qui suffit pour poursuivre les analyses, ou à tout le moins essayer de les répliquer.

Il est donc maintenant important de passer à des études de plus grande envergure effectuées sur des patients issus de différents groupes ethniques. Cela permettra de déterminer si ces médicaments bénéficieront à l'ensemble des patients qui souffrent de la maladie d'Alzheimer ou seulement à un groupe particulier.

D'autre part, deux études de grande envergure sur la rosiglitazone, utilisée couramment dans le traitement du diabète de type 2, ont malheureusement échoué chez les personnes atteintes des formes légère ou modérée de la maladie d'Alzheimer. Tout récemment, des études subséquentes effectuées auprès de personnes pré-Alzheimer « à risque » qui sont porteuses d'antécédents génétiques et familiaux ont mené au même résultat négatif : bref, l'utilisation de traitements de type glitazone est sans effet chez les gens atteints de la maladie d'Alzheimer ou en prévention chez les gens à risque.

## **POURQUOI NE PAS STIMULER LE GÈNE PARESSEUX DE L'APOE ?**

Comme nous en avons discuté dans les chapitres précédents, le gène de l'apolipoprotéine E4 est le facteur de risque génétique le plus important identifié à ce jour dans la forme commune de la maladie d'Alzheimer. Ce gène néfaste ne pourrait-il pas être ciblé par un ou plusieurs médicaments pour lui restituer sa fonction biologique, qui semble compromise chez les porteurs de la variante E4 ?

En fait, les recherches sur des médicaments conçus à partir des déficits génétiques associés à la maladie d'Alzheimer sont en plein essor depuis quelques années. L'amyloïde, qui a servi sans succès de cible dans les études préliminaires, a maintenant fait place à de nouveaux gènes cibles. C'est particulièrement le cas du gène de l'apoE, sur



lequel se penchent trois des plus grandes sociétés pharmaceutiques multinationales.

Des études à petite échelle ont été menées par les auteurs de ce livre, il y a quelques années, avec des résultats très prometteurs. On anticipe que les premiers stimulateurs de production d'apoE seront examinés chez l'humain d'ici deux à trois ans.

Dans les laboratoires universitaires, où cette recherche est encore extrêmement précoce, on a réussi à injecter le gène normal de l'apoE dans le cerveau de souris en utilisant des virus génétiquement modifiés. Les résultats ont été spectaculaires, mais le transfert de cette technologie de la souris à l'humain risque de prendre plusieurs années, voire plus d'une décennie. La thérapie génique humaine, ou le remplacement de gènes défectueux par des gènes normaux, s'est malheureusement heurtée à de nombreux obstacles depuis quinze ans. L'apparition de cancers spontanés est certainement l'effet secondaire le plus pernicieux qu'il nous a été donné de constater. Toutefois, cette nouvelle science, bien que précoce, est porteuse de beaucoup d'espoir, et les avancées scientifiques finiront par permettre de dompter ces effets néfastes pour le bienfait ultime des patients.

## LE RÉGIME MÉDITERRANÉEN

Quelles sont les bases du régime méditerranéen ? Les fruits et les légumes frais, qui règnent en maîtres en Méditerranée. La plupart des mets traditionnels de cette région sont végétariens et préparés avec des ingrédients généralement frais (non congelés). Les Méditerranéens consomment aussi beaucoup de poisson, un peu de volaille, mais presque pas de bœuf, de porc et d'agneau.

Ce régime est possible grâce au climat de la Méditerranée qui permet que les fruits et les légumes poussent toute l'année et qu'ils soient relativement peu chers, ce qui n'est pas le cas en



Europe du Nord ni au Canada. On peut donc s'attendre à ce que le régime méditerranéen soit plus coûteux en hiver dans ces pays.

Le régime méditerranéen propose l'utilisation généreuse de l'huile d'olive comme source ultime d'acide oléique (oméga-9) et d'acide linoléique (oméga-6), connus pour réduire le cholestérol et diminuer le risque de développer certaines formes de cancer (figure 11). Il est intéressant de noter que l'on trouve de l'acide oléique aussi dans les baies, les prunes, le raisin rouge et son jus, les kiwis, ainsi que dans les pommes et leur jus.

L'huile d'olive étant composée à 99 % de matières grasses, la modération est de mise, tout comme pour le vin. Par contre, comparée au beurre, l'huile d'olive est nettement meilleure pour la santé.

En 2018, l'OMS rappelait avec vigueur les principaux facteurs de risque nutritionnels associés aux cancers, aux maladies cardiovasculaires et indirectement aux maladies cognitives comme la maladie d'Alzheimer : on évitera donc les viandes grasses, dont les viandes rouges ou transformées (saucissons, viandes fumées et charcuteries), les aliments riches en glucides (patates, pâtes, pains, patates douces) et, surtout, le sucre et le sel sous toutes leurs formes, particulièrement le fructose industriel et les aliments transformés industriellement. En revanche, on consommera régulièrement des fruits et des légumes frais, des noix, des grains entiers, des fèves ou des lentilles.

## ET LA PRÉVENTION DANS TOUT CELA ?

Depuis quelques années, de nombreux reportages parus dans la presse écrite, à la télévision et dans Internet laissent entendre que la meilleure façon de prévenir la maladie d'Alzheimer est

de rester en santé en mangeant bien et en faisant de l'exercice... tout simplement !

On constate partout ces nouvelles tendances : les gens âgés et les baby-boomers s'efforcent en effet de faire plus d'exercice que les générations précédentes et, surtout, ils s'alimentent mieux. Non seulement ils désirent avoir un corps en santé, mais ils tiennent obstinément à conserver un esprit sain et vif. Évidemment, personne ne sera surpris d'apprendre qu'il existe une forte appréhension face aux maladies du cerveau, en particulier la maladie d'Alzheimer, qui frappent souvent les gens âgés, qui sont de plus en plus nombreux en ce début de <sup>xxi</sup><sup>e</sup> siècle.

Cependant, le combat contre l'Alzheimer va bien au-delà de l'exercice physique et de la motivation. Depuis environ une vingtaine d'années, un nombre grandissant de chercheurs au Canada, aux États-Unis et en Europe ont conçu des études expérimentales de prévention de grande envergure. Ces études ont permis d'évaluer de nouveaux médicaments sans danger qui offrent un potentiel de prévention suffisamment important pour justifier un investissement énorme et plusieurs années de recherche. Cela dit, la plupart des études de prévention effectuées ces dernières années ont connu un succès plutôt mitigé. Expliquons-nous.

Deux approches distinctes ont été mises en place pour déterminer quels médicaments seraient les plus susceptibles de retarder l'apparition de la maladie d'Alzheimer. La première approche cible un groupe de personnes qui montrent déjà des atteintes à la mémoire plus sérieuses que celles observées normalement chez les personnes âgées saines au stade 3 tel qu'il est décrit dans le chapitre 4. Par contre, leurs déficits cognitifs sont beaucoup moins importants que ceux que l'on observe chez les personnes qui ont la maladie d'Alzheimer. Il s'agit de personnes ayant ce qu'on appelle des « déficits cognitifs » légers (dans sa forme plus sévère, on appelle aussi cet état la « phase prodromale

de la maladie d'Alzheimer») et qui ne présentent qu'une possibilité sur deux de développer la maladie d'Alzheimer dans les trois années qui suivent le début des essais.

Pour évaluer le potentiel de prévention des nouveaux médicaments, les chercheurs ont donc réuni deux grands groupes de personnes atteintes de déficits cognitifs légers. Les participants ont été soumis à différents agents protecteurs ou à des placebos, et ils ont bénéficié d'un suivi médical régulier pendant deux à quatre ans après leur recrutement.

La première famille de médicaments évalués appartient au groupe des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ces médicaments sont généralement utilisés pour alléger la douleur dans les cas d'arthrite. Comme nous l'avons vu au chapitre 7, au cours de grandes études épidémiologiques effectuées au milieu des années 1990, des chercheurs avaient constaté que les gens qui consommaient des médicaments de ce type voyaient leur risque de développer la maladie d'Alzheimer réduit de façon marquée, comparativement à des gens âgés qui n'utilisaient pas ces médicaments. Dans la même veine, des études effectuées chez de vrais jumeaux (monozygotes) ont permis de découvrir que le jumeau qui ne développait pas la maladie d'Alzheimer était souvent sujet à de fréquentes crises d'arthrite. Bien qu'on ait songé initialement que l'arthrite pourrait protéger contre l'Alzheimer, il est vite devenu tentant de proposer que c'était l'utilisation de médicaments antiarthritiques qui était véritablement responsable de l'effet protecteur.

C'est donc dans le contexte de cette convergence de découvertes scientifiques qu'on proposa pour la première fois d'étudier, chez les personnes souffrant d'un déficit cognitif léger, différents agents anti-inflammatoires non stéroïdiens dans une perspective de prévention. L'une des premières molécules à être testées fut le Vioxx (rofécoxib), un anti-inflammatoire qui a été retiré du marché en 2004 en raison de ses effets secondaires cardiaques

importants. Les chercheurs examinèrent aussi ses principaux concurrents, le Bextra (valdécoxib) ainsi que le Celebrex (célécoxib), qui n'ont malheureusement pas induit d'effet bénéfique important chez des personnes ayant des déficits cognitifs légers. Le Bextra fut lui aussi le sujet d'un rappel massif par son fabricant pour cause d'effets secondaires importants. Finalement, on étudia le naproxène, un médicament générique de la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Cette dernière étude s'avéra la plus intéressante de toutes, car il est rapidement apparu que l'utilisation de ce médicament générique semble provoquer un report important du début de la maladie d'Alzheimer chez un groupe bien précis de patients : ceux qui, au moment du recrutement, ne montraient aucun déficit de mémoire. Malheureusement, les patients qui, au moment d'être recrutés, présentaient de modestes déficits de mémoire ont cessé d'être protégés par ces médicaments après un temps.

Plusieurs études complémentaires ont été effectuées au Canada et aux États-Unis pour tenter de déterminer dans quelle mesure ce médicament particulier est capable de réduire le risque de développer la maladie d'Alzheimer, et si l'effet observé est reproductible dans une plus grande population. Les résultats ont tous été négatifs.

Dans ce contexte, il est devenu important de déterminer pourquoi une proportion distincte de patients semble avoir été protégée sélectivement, alors que d'autres sous-groupes de patients qui prenaient le même médicament n'ont pu éviter la maladie d'Alzheimer. Est-ce une question de susceptibilité génétique particulière ? La présence d'autres maladies ? Un traitement qui a commencé une ou plusieurs décennies avant même l'apparition de symptômes ? D'autres facteurs de risque non génétiques ? Ces questions fondamentales seront étudiées systématiquement dans les années à venir.

La deuxième approche de prévention déployée récemment au Canada et aux États-Unis vise non pas les gens qui démontrent des déficits cognitifs légers, mais plutôt des gens âgés appartenant à la population en général et qui, de par leur histoire familiale ou parentale, semblent présenter un risque accru de développer la maladie d'Alzheimer. Une de ces études très coûteuses a été effectuée sur plusieurs milliers de patients aux États-Unis pendant une période de presque huit ans. Le médicament à l'essai était un extrait concentré de ginkgo biloba, dont les chercheurs ont enrichi la fraction biologique présentant l'activité antioxydante la plus puissante.

Les médecins ont donc administré l'extrait de ginkgo biloba à un groupe de patients en parallèle avec un groupe témoin qui a reçu un placebo ; on essayait de déterminer avec précision s'il est possible de retarder l'apparition de la maladie d'Alzheimer en utilisant un agent antioxydant très puissant dans les années, et possiblement la décennie, précédant cette apparition. Les résultats de l'étude indiquaient que cette approche ne protège en rien les gens à risque de développer la maladie d'Alzheimer. À cette étude s'en ajoute une autre effectuée en 2005 chez des personnes souffrant de déficits cognitifs légers et à qui on a administré une dose concentrée de vitamine E pendant trois ans. Encore une fois, il n'a pas été possible de retarder l'apparition de la maladie d'Alzheimer chez ces personnes à risque.

Récemment, à Montréal, notre équipe a complété une étude de prévention de longue haleine avec un autre agent anti-inflammatoire chez des gens normaux ayant une histoire parentale de maladie d'Alzheimer. Les participants qui ne montraient aucun déficit de mémoire notable ont reçu soit le médicament actif naproxène, soit un placebo pendant plus de deux ans. De plus, ils ont accepté de se soumettre à une série de tests qui monitoraient l'olfaction, les différents types de mémoire, l'audition, plusieurs biomarqueurs sanguins et cérébraux liés à



la maladie d'Alzheimer, de même qu'une série d'évaluations du cerveau par imagerie cérébrale. Finalement, nous n'avons pas observé d'amélioration ou de report de la maladie d'Alzheimer avec ce médicament anti-inflammatoire dans le contexte de la prévention. En revanche, en combinant plusieurs des paramètres mentionnés plus haut, nous avons été capables de créer un « index de progression de la maladie d'Alzheimer » chez nos sujets ayant reçu le placebo aussi bien que l'agent actif. Il faut se rappeler que nos sujets ne montraient aucune atteinte cognitive ni problème de mémoire au moment du recrutement. On comprend alors mieux l'importance de notre découverte qui permet, aujourd'hui, de suivre la progression de la maladie d'Alzheimer chez des gens asymptomatiques qui sont à quelques dix ou quinze ans de l'âge du début de la maladie observée chez leur parent atteint (Meyer et coll., 2019).

Cela dit, les récents échecs subis avec des molécules relativement simples – la vitamine C, la vitamine E, le célécoxib (Celebrex) ou le naproxène – ont toutefois permis de mettre en place les infrastructures nécessaires pour effectuer de nouvelles études de prévention à grande échelle en Amérique du Nord et en Europe. Ces travaux ont aussi servi à étudier et à valider un certain nombre de marqueurs biologiques qui seront bientôt utilisés conjointement avec l'analyse des symptômes pour mieux comprendre et prévoir quand et comment la maladie s'installe chez une personne Alzheimer. Enfin, ces recherches ont contribué à identifier les méthodes d'imageries cérébrales les plus appropriées pour suivre l'évolution de la maladie, avant même l'apparition des premiers symptômes chez les gens à haut risque.

En d'autres termes, nous savons aujourd'hui comment nous y prendre pour suivre en parallèle les changements à l'intérieur du cerveau, les changements subtils au niveau des symptômes et de la fonction mémorielle, de même que certains changements biologiques et génétiques chez des



personnes qui sont en période de transition vers la maladie d'Alzheimer. Il est donc clairement établi que nous pouvons dès maintenant commencer à expérimenter des médicaments plus sophistiqués que les vitamines et les autres médicaments génériques utilisés jusqu'à maintenant pour ralentir et même retarder l'apparition de la maladie d'Alzheimer chez des gens qui sont génétiquement prédisposés ou simplement à haut risque. Les études prototypes expérimentales de deuxième génération ressemblent à ce qui suit.

- Tout d'abord, nous allons déterminer, dans la population en général, quelles personnes sont à plus haut risque de développer la maladie d'Alzheimer. Ces personnes ne présenteront aucun symptôme classique de la maladie alors qu'elles posséderont un ou plusieurs facteurs de risque génétiques non ambigus. À l'imagerie cérébrale, ces gens montreront des atteintes neuronales importantes, des changements de biomarqueurs sanguins ou cérébraux liés à la pathologie Alzheimer ou exhiberont des dépôts d'amyloïde déjà bien installés, malgré l'absence de symptômes. Une fois le groupe témoin établi, les participants se verront offrir, à l'aveugle, soit le médicament expérimental, soit un placebo. Cette étude prototype s'effectuera sur une période probable de trois à huit ans.
- Contrairement aux médicaments en vente aujourd'hui, les médicaments expérimentaux à l'étude seront de nature à modifier directement la biologie du cerveau de façon à ralentir ou à arrêter le processus dégénératif qui caractérise la maladie. En d'autres termes, on ne tentera plus simplement d'atténuer les symptômes, mais bien de changer l'évolution de la maladie dans le temps.

Aujourd'hui, les voies de recherche les plus prometteuses se situent du côté des médicaments modulateurs de l'inflammation

et du système immunitaire, des facteurs de croissance neuronale et de l'insuline et de la production de la protéine tau, de même que du côté des agents pharmacologiques modulateurs de gènes défectueux, tel le gène paresseux de l'apolipoprotéine E.

Dans tous les cas, il est clair que nous apprenons ces temps-ci beaucoup sur la maladie et son évolution dans les phases qui précèdent l'apparition des premiers symptômes. Grâce à un travail de recherche soutenu, nous parviendrons à arrêter ce fléau du <sup>xx</sup>e et du <sup>xxi</sup>e siècle d'ici quelques années.

Nous ne pouvons terminer cette section sur la prévention sans discuter brièvement des résultats obtenus récemment en manipulant des paramètres liés au style et à nos habitudes de vie.

Par exemple, on a découvert que les personnes ayant la maladie d'Alzheimer et qui se soumettent à une alimentation de type méditerranéen voient le déclin de leur mémoire ralentir légèrement; mais, surtout, que leur mortalité s'en trouve réduite de manière importante. Les mécanismes biologiques précis qui sont en jeu sont toujours un peu nébuleux, mais le phénomène semble bien réel. De plus, des études effectuées aux États-Unis entre 1992 et 2006 chez des personnes âgées saines ont démontré que l'alimentation de type méditerranéen combinée à l'exercice physique régulier permet de réduire le risque d'apparition de la maladie d'Alzheimer de plus de 35 %, comparativement aux personnes saines qui font peu ou pas du tout d'exercice et qui ont un régime alimentaire davantage « nord-américain ».

Il est donc concevable que l'utilisation de ce genre de diète bien contrôlée chez des personnes à risque, mais non symptomatiques, puisse avoir des effets encore plus positifs sur l'occurrence de la maladie d'Alzheimer, et à plus forte raison si un programme d'exercice physique régulier sérieux s'y ajoute. De plus, comme nous l'avons vu dans un chapitre précédent, le traitement plus agressif en Occident des facteurs de risque de

type cardiovasculaire, tels que le cholestérol sanguin, l'hypertension artérielle, l'obésité et le diabète, semble fortement associé à un ralentissement de la croissance de nouveaux cas d'Alzheimer. Ces maladies chroniques, nous le rappelons, ne présentent pas nécessairement de symptôme évident à moins qu'on demande à notre médecin de faire un bilan de santé périodique. C'est un petit geste qui peut être très lourd de conséquences... bénéfiques.

À ce propos, on ne peut passer sous silence une étude suédoise récente très intéressante dans laquelle on constate les effets positifs d'un régime enrichi de corps gras de types oméga-3 et 6 (de sources végétales et animales) chez des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, mais ayant des prédispositions génétiques différentes. Les résultats de l'étude sont très surprenants, mais somme toute logiques. Seules les personnes qui sont porteuses du gène paresseux de l'apoE4, dont nous avons abondamment discuté dans les chapitres précédents, ont vu leur état s'améliorer (légèrement) avec la prise d'oméga-3 et 6, alors que les personnes qui ne possèdent pas ce gène défectueux n'ont bénéficié en rien de la prise de ces acides gras.

La nouvelle science appelée la « pharmacogénétique » consiste à déterminer la nature des gènes d'une personne afin de pouvoir lui administrer un médicament correspondant. Cela a permis, ces dernières années, de comprendre pourquoi certains médicaments fonctionnent très bien chez un tel et pas du tout chez tel autre. C'est que la nature des gènes dont nous héritons de nos deux parents a une influence énorme sur l'action des médicaments et sur l'intensité de certains effets secondaires comme la nausée ou les vomissements.

Cette science émergente a fait depuis peu de temps des pas de géant. La plupart des médicaments à l'étude aujourd'hui le sont chez des patients dont on a préalablement déterminé le profil génétique précis.

Nous nous dirigeons lentement vers une médecine dite « individuelle » ou « personnalisée », où l'on s'assurera de donner au patient le traitement le plus approprié à sa maladie, mais aussi selon la nature et le comportement des gènes dont il a hérité de ses parents. La pharmacogénétique permettra ainsi d'éviter l'approche qui prévaut actuellement, soit la méthode essai et erreur, et de mieux cibler les thérapies appropriées.

Aujourd'hui, on ne peut pas non plus négliger les bénéfices scientifiquement démontrés qu'offrent les modifications aux habitudes de vie et leur impact sur le risque de développer la maladie d'Alzheimer.

On est en droit de s'attendre, dans les décennies à venir, à pouvoir mesurer de façon concrète les bénéfices obtenus par un meilleur contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires :

- le taux de cholestérol élevé ;
- le diabète ;
- l'hypertension ;
- le syndrome métabolique ;
- l'obésité .

Dans un contexte où l'utilisation des médicaments pouvant contrôler les risques cardiovasculaires se généralise de par le monde et n'est plus l'apanage des sociétés occidentales, on peut s'attendre à une réduction indirecte mais significative de l'incidence et de la prévalence de la maladie d'Alzheimer.

Il est extrêmement difficile aujourd'hui de quantifier l'importance de ces bénéfices, compte tenu de la création de plusieurs médicaments génériques qui servent à contrôler les facteurs de risque. Il est toutefois certain que ces médicaments connaîtront, d'ici trente ans, une influence beaucoup plus importante sur le risque de développer la maladie d'Alzheimer que tout ce qu'on a vécu dans les trente dernières années.

## En résumé

### **Quand je serai grand, ou la recherche médicale dans les années à venir**

La recherche thérapeutique ne vise plus simplement à atténuer les symptômes de la maladie, mais bien à stopper sa progression et même à prévenir son apparition. Le contrôle des facteurs de risque que sont les taux de cholestérol, le diabète, l'hypertension et l'inflammation par des médicaments offre des avenues de solution prometteuses. On tente aussi de cibler directement les gènes défectueux associés à la maladie, tels que l'amyloïde et l'apolipoprotéine E. Les découvertes récentes laissent supposer qu'il faudra individualiser les traitements, car chaque personne, de par son bagage génétique distinct, tend à répondre différemment aux médicaments qu'elle reçoit.





## CHAPITRE 9

# Les grandes décisions à prendre au cours de la maladie d'Alzheimer

Certaines décisions doivent être prises par toutes les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et par leurs proches. Quelques-unes sont simples, d'autres, déchirantes. Nous pensons qu'il est utile d'en discuter ici, dans l'ordre où elles se présentent. Ces connaissances préalables faciliteront la prise en charge au cours des différentes étapes de la maladie.

### LA PREMIÈRE VISITE CHEZ LE MÉDECIN

Beaucoup de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ne réalisent pas qu'elles éprouvent des difficultés dans leur vie de tous les jours. Par exemple, il faut leur rappeler les rendez-vous chez le coiffeur ou le médecin, les anniversaires, les visites prévues... Leurs factures sont payées en retard ou pas du tout. Elles peuvent avoir égaré leur voiture dans la rue ou leur portefeuille quelque part dans la maison, ce qui entraîne souvent une suspicion de vol. Quand leur famille les informe qu'il y a chez

elles des changements qui méritent une évaluation médicale, elles répondent souvent qu'«il n'y a pas de problème». Lorsque la famille insiste, elles peuvent changer de sujet ou même se fâcher. Cette anosognosie, ou non-reconnaissance de la maladie, diminue un peu leur anxiété, mais pas celle de leurs proches!

D'autres personnes reconnaissent d'emblée qu'elles présentent des symptômes, surtout par rapport à la mémoire, et souhaitent consulter un expert. Idéalement, même au tout premier stade de la maladie d'Alzheimer, une personne devrait consulter son médecin de famille accompagnée d'au moins un proche. Cette consultation «pour un trouble de la mémoire» peut avoir lieu en même temps que la visite annuelle ou lors d'une visite spéciale, mais il faudra certainement plus d'une visite pour noter l'histoire de la personne et faire l'examen approprié.

Que conseiller aux familles quand la personne présentant des symptômes refuse d'aller chez le médecin? Il est parfois nécessaire pour le proche de prendre un rendez-vous «pour les deux à la fois», ou de prétendre y aller ensemble «pour se faire vacciner». Il n'est pas obligatoire de parler de la maladie d'Alzheimer à ce stade; il est plus simple de mentionner un «examen annuel de la mémoire». Il est toutefois utile de prévenir le médecin pour qu'il planifie bien la visite.

La visite initiale se fait généralement chez le médecin de famille. Si la personne n'a pas de médecin de famille attitré, comme cela arrive assez souvent, il est possible de se rendre dans une clinique sans rendez-vous. Toutefois, la personne elle-même ou l'accompagnateur pourra exiger du médecin de garde une demande de consultation dans l'une des nombreuses cliniques de la mémoire que l'on trouve un peu partout en Amérique du Nord et en Europe.

Après le diagnostic, la prise en charge est faite le plus souvent conjointement par la clinique de la mémoire et le

médecin de famille, dont le cabinet est généralement situé plus près de la résidence de la personne atteinte.

## UNE FOIS LE DIAGNOSTIC ÉTABLI, DOIT-ON LE DIRE À LA PERSONNE ?

La règle générale veut qu'on dise la vérité à la personne ayant la maladie d'Alzheimer si elle pose une question directe – « Docteur, est-ce que j'ai la maladie d'Alzheimer ? » –, à moins qu'il y ait risque de réaction catastrophique, c'est-à-dire une réaction dépressive ou une angoisse intense pouvant causer beaucoup de détresse et possiblement mener à un geste suicidaire. Cela est relativement rare si l'on considère le grand nombre de personnes qui vivent cette expérience. Habituellement, le médecin, avec l'aide des proches, évalue ce risque avant de révéler le diagnostic à la personne atteinte. La littérature scientifique parle à ce sujet de *progressive disclosure*, soit le fait de donner l'information progressivement selon les questions du patient.

Par contre, il faut que le médecin avise un mandataire ou une personne de confiance dès que le diagnostic est posé, car une série de questions critiques seront à considérer sous peu, et des décisions devront être prises quant au mandat de protection (anciennement appelé « mandat en cas d'incapacité ») et de procuration générale, à la sécurité au volant, à la sécurité à domicile, à la gestion financière et à beaucoup d'autres sujets.

## MANDAT DE PROTECTION, PROCURATION GÉNÉRALE ET TESTAMENT

Il est de plus en plus d'usage qu'un adulte choisisse à l'avance un mandataire ou une personne de confiance au cas où une

maladie ou un accident le rendrait inapte à effectuer des choix éclairés pour lui-même plus tard. Après un diagnostic de maladie d'Alzheimer, il faut absolument que la personne atteinte remplisse le document pendant qu'elle en est apte et qu'elle est en possession de tous ses moyens. Le document le plus recommandé est la combinaison d'un mandat de protection (Canada) future (France) ou judiciaire (Belgique) et d'une procuration (Canada, France et Belgique) générale, faits chez un notaire ou un avocat. Les dispositions habituelles sont :

- le transfert des décisions financières à un proche, à titre de mandataire – en d'autres termes, la personne confie dès lors la gestion de ses finances personnelles à une tierce personne ;
- le transfert des décisions d'ordre médical à un proche, à titre de mandataire – en d'autres termes, la personne confie les décisions d'ordre médical futures à une tierce personne.

Ce document peut aussi comporter un certain nombre de dispositions qui définissent clairement les intentions de la personne atteinte de la maladie :

- le consentement (ou pas) à la réanimation cardiaque – la personne accepte-t-elle ou non qu'on tente de la réanimer à la suite d'un arrêt cardiaque, d'un accident cardiovasculaire ou autre ;
- le maintien artificiel (ou pas) de la vie ;
- l'intérêt pour la participation à la recherche médicale – c'est-à-dire l'essai de médicaments expérimentaux ou autres interventions diagnostiques ou thérapeutiques ;
- le souhait d'avoir accès à l'aide médicale à mourir lorsque la personne aura atteint un stade sévère et irréversible de sa maladie.

Il est habituel de désigner son conjoint et au moins un de ses enfants, un frère ou une sœur comme mandataire. Si ce

document n'est pas fait en temps requis et que la personne est devenue inapte, il faut que la famille aille chez un notaire ou un avocat pour former un « conseil de famille » qui élira une ou deux personnes qui agiront comme curateur privé. C'est une démarche plus coûteuse et qui rend plus difficile l'obtention d'un consensus sur les grandes décisions à prendre.

Si le document a été fait et que la personne est devenue inapte, le Code civil du Québec exige, à l'article 21, que la famille demande une homologation du mandat par la cour. Cela requiert deux documents : les formulaires d'évaluation médicale et psychosociale remplis et signés par le médecin traitant et un autre professionnel (habituellement un travailleur social, mais possiblement un ergothérapeute ou un psychologue). Les originaux des deux documents (qui doivent être signés à l'encre bleue) doivent être déposés chez le notaire ou l'avocat, qui les transmettra au greffier de la cour. Il est rarement nécessaire pour la personne atteinte de la maladie d'Alzheimer et sa famille de se présenter devant un juge, mais cela sera requis s'il y a opposition, de la part du malade ou d'un membre de sa famille, au fait d'être prononcé inapte ou quant au curateur qui aura été choisi. En Europe, le mandataire devra se présenter avec le mandat et un certificat médical (délivré par un médecin inscrit sur la liste établie par le procureur de l'État) au greffe du tribunal d'instance pour faire viser le mandat par le greffier et permettre ainsi sa mise en œuvre.

Après le diagnostic de maladie d'Alzheimer, il devient aussi très difficile de rédiger ou de modifier un testament, car il pourrait être contesté après le décès par un héritier frustré. Une expertise relative à la compétence peut toujours être livrée par un médecin spécialisé avant l'exécution du testament, mais l'expérience démontre que le testament est presque toujours annulé quand il a été fait une fois le diagnostic posé, s'il y a une contestation présentant une contre-expertise. Une telle



démarche entraîne donc des coûts supplémentaires et n'a que peu de chances de succès.

Pour éviter toute ambiguïté, tous frais inutiles, toute frustration, mieux vaut prévenir : il est essentiel de faire appel à un notaire ou à un avocat pour préparer à la fois un mandat de protection, une procuration générale et un testament, des documents qui témoigneront des choix et des volontés de l'individu concerné. Une situation claire facilitera sa vie et celle de ses proches. Les coûts ne sont pas prohibitifs et les bénéfices seront énormes.

## LA PERSONNE DOIT-ELLE PRENDRE DES MÉDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ?

Les médicaments accessibles actuellement ne sont pas curatifs, mais ils atténuent certains symptômes chez plus de la moitié des gens pendant un an ou deux. Les données les plus récentes suggèrent que la combinaison des deux groupes de médicaments qui agissent sur l'acétylcholine et le glutamate retarde significativement l'entrée en établissement de soins de longue durée (ou centre d'accueil) ; ils gardent donc les gens aux stades légers à modérés plus longtemps. Il est courant dans le milieu médical de faire l'essai d'au moins un ou deux de ces médicaments pour une période d'au moins six mois, et d'en évaluer les effets, qui varient beaucoup d'une personne à l'autre. Heureusement, les effets secondaires sont faibles et réversibles.

Il faut ajouter que des maladies facilement traitables peuvent accompagner la maladie d'Alzheimer, telles que la dépression et une carence de certaines vitamines comme la B<sub>12</sub>. Il est souvent nécessaire de traiter ces problèmes avant d'arriver au diagnostic final de maladie d'Alzheimer.



## LA PERSONNE PEUT-ELLE ENCORE CONDUIRE UNE AUTOMOBILE ?

Soyons réalistes : toute personne atteinte de la maladie d'Alzheimer devra cesser de conduire à un moment donné. Au Québec et en France, la loi permet une certaine flexibilité et le permis de conduire peut être modifié progressivement : restreindre la conduite automobile à une petite ville ou à un village bien connu, imposer de conduire accompagné d'un adulte. Une évaluation de la conduite sur route par le bureau des permis de conduire ou par un ergothérapeute à l'hôpital ou en clinique experte peut être exigée par la Société de l'assurance automobile du Québec (SAAQ). Si les proches sont inquiets de la capacité de conduire d'une personne ayant la maladie d'Alzheimer, il faut le signaler tout de suite au médecin traitant ; celui-ci en avertira la SAAQ, qui prendra une décision sur la base des renseignements médicaux et du dossier du conducteur (accidents ou arrestations antérieurs). La demande de suspension du permis par le médecin est aussi possible en France ; par contre, il demeure difficile pour plusieurs médecins d'alerter, car ils sont tenus formellement au secret professionnel. Dans ce cas, il ne reste qu'une solution extrême pour les proches : prévenir la préfecture de police directement. Car d'après le Code de la route français, seul le préfet peut prescrire un examen médical si l'état physique d'une personne est incompatible avec le maintien de son permis de conduire.

Il est à noter que le retrait du permis de conduire est généralement moins problématique pour une femme que pour un homme, car celui-ci a parfois tendance à résister à la perte de ce privilège et, dans certains cas extrêmes, il peut décider de conduire sans avoir de permis valide. Une telle situation requerra une intervention de la famille ou du conjoint (du genre « L'auto est en panne ! »).

L'idéal est d'amener la personne à prendre la décision par elle-même, car plusieurs comprennent bien l'impact des symptômes de la maladie sur la capacité à conduire un véhicule. Une réduction progressive des distances permises pour la conduite permet une transition plus douce vers la cessation complète. La pire solution, mais parfois la seule, est de se départir du véhicule.

## LA PERSONNE PEUT-ELLE DEMEURER SEULE ET ÊTRE EN SÉCURITÉ ?

Beaucoup de femmes atteintes de la maladie d'Alzheimer vivent seules pendant un certain temps, et leur famille s'en inquiète. Il existe des indices de dangerosité : la présence de nourriture dans le réfrigérateur dont la date de péremption est largement dépassée, la porte d'entrée qui reste déverrouillée, la cuisinière ou la bouilloire restée en fonction sans surveillance, des invitations faites à des étrangers d'entrer dans la maison. La cigarette peut aussi devenir problématique avec le temps, principalement à cause des risques d'incendie. À la demande du médecin traitant, une visite régulière à domicile faite par une tierce personne peut aider à rassurer tout le monde : une travailleuse sociale, un ergothérapeute ou une infirmière des services gouvernementaux. Il s'agit des centres locaux de services communautaires (les CLSC) au Québec, des centres de services communautaires ou à domicile au Canada et des caisses régionales d'assurance maladie (les CRAM) en France. Les médicaments peuvent être pris en charge conjointement par le CLSC et le pharmacien qui prépare la medication pour chaque semaine dans une boîte (dosette) ou un carton à bulles (Dispil). On peut demander que la popote roulante passe une ou deux fois par semaine pour livrer des repas complets.

Une aide-ménagère est offerte une fois par semaine. Le port d'un bracelet d'appel d'urgence de type Lifeline, qui permet d'activer à distance une alarme ou les urgences médicales, est fortement recommandé pour les personnes qui vivent seules et qui sont à risque de tomber.

Ces services sont offerts à un coût mensuel raisonnable, et la famille peut demander à la société de services de communiquer régulièrement avec la personne vivant seule pour s'assurer que tout va bien.

Il faut planifier la perte d'autonomie avec l'aide d'un travailleur social du CLSC ou du privé. Il est possible de visiter des « résidences avec services ». Dans ce type de structure, les différents services sont proposés à l'unité en fonction des besoins de la personne : l'administration de médicaments aux heures appropriées, le service de repas en salle commune, la lessive et le ménage, le service de sécurité vingt-quatre heures par jour, le transport par autobus au centre commercial, les excursions, etc. Généralement, une infirmière est présente en permanence durant le jour et un médecin généraliste effectue des visites hebdomadaires. Au Canada, la plupart des services qui favorisent l'autonomie des personnes âgées sont remboursés en partie par les différents paliers de gouvernement, sous forme de crédits d'impôt ou de suppléments de pension.

## LA PERSONNE PEUT-ELLE SORTIR SEULE ?

Dans le climat nordique du Canada, des tragédies se produisent en hiver lorsque des personnes sorties de chez elles s'égarant et meurent de froid. Trop souvent, il s'agit de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer qui ont échappé à la vigilance de leur entourage. L'explication d'un tel phénomène est assez

simple. Au fur et à mesure que la maladie progresse, non seulement les souvenirs disparaissent, mais les points de repère dans l'espace s'effacent aussi.

Concrètement, imaginez qu'une personne, en quittant sa maison, reconnaisse sans problème la clôture de son voisin, la façade de la maison d'en face, la borne d'incendie du coin de la rue, le feu de circulation en face du restaurant, etc. Mais sur le chemin du retour, elle ne se souvient que du panorama de la rue où elle habite comme elle le voit de son propre balcon, sans aucun souvenir des mêmes repères vus de l'angle opposé! Cette rue, en fait, ne ressemble plus à ce qu'elle se rappelle. On comprend dès lors qu'il peut lui arriver facilement de passer tout droit. De là naît le phénomène d'errance. La personne est à la recherche d'un ensemble de repères qu'elle a l'habitude de voir d'une certaine façon, à partir d'un certain point de vue... mais elle ne les trouve pas.

Il est important pour l'entourage d'une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer d'anticiper la désorientation spatiale en obligeant la personne à porter un bracelet d'identification fourni par la Société Alzheimer du Canada et affichant un numéro d'identification unique qui permettra à tout policier de ramener la personne égarée chez elle. Certaines montres permettent d'utiliser un GPS pour localiser plus vite des personnes qui sont à risque de s'enfuir, de « fuguer ».

Il est parfois nécessaire de poser un loquet assez haut sur les portes donnant sur l'extérieur pour prévenir les fugues, car il n'est pas rare que les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer se lèvent en pleine nuit à cause de désordres du sommeil.

## QUE FAIRE SI LA PERSONNE SE FÂCHE ?

Plusieurs troubles de l'humeur et du comportement peuvent survenir à certains stades de la maladie. Il convient d'apporter certaines précisions à leur sujet :

- ces troubles de l'humeur et du comportement ne sont pas permanents ;
- ils sont souvent déclenchés par un phénomène externe (un bruit, l'obscurité, la température de l'eau de la douche) qui peut être modifié ;
- il sera parfois nécessaire de traiter ces symptômes avec un ou des médicaments, mais seulement pendant un temps limité (habituellement pas plus de trois mois) ;
- il n'est pas recommandé de faire prendre des somnifères, qui causent souvent des chutes et augmentent la confusion nocturne ;
- il est bon de consulter le médecin traitant, la Société Alzheimer et les groupes de soutien du CLSC pour mieux comprendre et gérer ces troubles.

Les comportements agressifs peuvent devenir une source importante de stress et d'épuisement chez le proche aidant ou le soignant. C'est souvent le facteur déclencheur qui soulève la question de l'institutionnalisation : « Est-ce le temps ? » Ces comportements compliquent souvent l'administration des soins et surtout la qualité de vie. Heureusement, la violence physique, plutôt rare, peut être contrée avec un peu de tact : il faut éviter de contraindre la personne ou d'utiliser la force, garder son calme et approuver ce qu'elle dit. Ce type de colère est souvent cyclique et survient plus souvent vers la fin de la journée (syndrome du crépuscule). Il est important de déterminer la source de frustration et d'essayer d'en amoindrir les répercussions.



Le recours temporaire à des médicaments est parfois nécessaire et doit être discuté avec le médecin traitant. Heureusement, ces écarts sont généralement transitoires, mais ils sont suffisamment perturbateurs pour enclencher une réflexion familiale sur la nécessité de planifier l'hébergement en centre de soins de longue durée.

## **QUAND EST-IL TEMPS DE PLACER LA PERSONNE EN CENTRE D'ACCUEIL ?**

Devant une situation presque inévitable dans les sociétés et la culture occidentales, cette décision est probablement la plus déchirante à prendre pour un proche parent. Dans certaines circonstances évidentes, l'hébergement s'impose d'urgence : la personne vit seule, est mal nourrie, tombe souvent... Il existe des ressources intermédiaires, ou « résidences avec services », petites ou grandes, qui peuvent très bien faire l'affaire pendant un temps.

Il est préférable d'avoir un dossier actif au CLSC assez tôt dans l'évolution de la maladie pour profiter au maximum des ressources à domicile et des ressources intermédiaires, mais aussi pour planifier à moyen terme (de six à douze mois) le besoin d'hébergement en centre de soins de longue durée. Il faut préparer deux formulaires – un formulaire d'évaluation médicale, le CTMSP, ou Classification par types en milieu de soins et services prolongés, dans lequel on trouve le SMAF (Système de mesure de l'autonomie fonctionnelle) ainsi qu'un formulaire d'admission rempli par le travailleur social –, qui seront envoyés à une table d'allocation régionale. Cette instance déterminera le nombre d'heures de soins par jour et, si c'est le cas, quelle est l'urgence pour son transfert en centre de soins prolongés. La famille peut indiquer une préférence



pour l'endroit selon la géographie, la langue de la personne et son groupe culturel. L'attente varie de quelques mois à quelques années selon l'endroit choisi. Il existe aussi de nouveaux centres de soins spécialisés privés où un étage complet est dédié aux soins des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Toutefois, le coût annuel de ces centres privés ou semi-privés est relativement élevé.

## **LA PERSONNE PEUT-ELLE CESSER DE PRENDRE LES MÉDICAMENTS ?**

Certains médicaments pris pendant longtemps pour prévenir une crise cardiaque ne sont plus nécessaires au-delà d'un certain âge. D'autres médicaments augmentent la confusion, d'autres encore ne sont plus appropriés pour une personne qui ne marche plus ou qui a perdu beaucoup de poids. Il est donc normal que le médecin du centre d'accueil et son équipe discutent avec le mandataire ou le curateur de la possibilité d'arrêter progressivement l'administration des médicaments jugés dorénavant inutiles.

Il n'existe pas de processus décisionnel clair qui permet de savoir quel est le moment le plus approprié pour cesser la prise de médicaments pour atténuer les symptômes de la maladie d'Alzheimer. Plusieurs facteurs comme la vitesse du déclin, l'état général du patient, les maladies concomitantes et la durée de la maladie entrent en ligne de compte pour la prise de décisions.

Fait à noter, il arrive que certains médecins prescrivent des médicaments de la famille des neuroleptiques en résidence ou en milieu de soins et services prolongés lorsque le patient montre des comportements instables, de l'agitation ou même de l'agressivité. Appelée « contention pharmacologique »

(par opposition à la contention physique), cette pratique ne doit être utilisée que sur une courte période. Il est fortement déconseillé de faire prendre ces médicaments sur une longue période, car ils sont associés à une augmentation du taux de mortalité chez les usagers. On parle généralement de quelques semaines ou mois d'utilisation, le temps que les symptômes problématiques diminuent ou disparaissent.

## DOIT-ON TRAITER LA PROCHAINE PNEUMONIE ?

Une pneumonie est la cause la plus fréquente du décès. Il est souvent possible de la voir venir lorsque les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer s'étouffent en buvant, puis en mangeant. Il est alors d'usage d'interroger le mandataire ou le curateur quant au degré de soins appropriés à donner :

- transférer la personne dans un hôpital et la «ressusciter» ;
- la garder sur place en la traitant avec des antibiotiques par voie orale ;
- la garder sur place en prodiguant des soins de confort tels que l'oxygène et la morphine par timbre cutané.

Prendre une décision ne pose habituellement pas trop de problème si l'on tient compte de la qualité de vie de la personne. En revanche, elle sera grandement facilitée si la personne atteinte a pris soin d'exprimer clairement, dans son mandat de protection, ses volontés précises concernant la resuscitation, les soins de confort et autres traitements possibles.

Une discussion est en cours au Québec et dans le reste du Canada pour autoriser l'aide médicale à mourir si celle-ci est explicitement indiquée dans le mandat de protection rédigé alors que la personne était apte à le faire. Il est aussi possible d'indiquer dans le mandat sa volonté de donner ses

organes aux fins de transplantation, d'avoir recours ou non à une autopsie pour confirmer la nature exacte du décès et de la maladie, et de préserver ou non le cerveau dans une banque pour faciliter la recherche médicale. Au moment où nous écrivons ces lignes, l'aide médicale à mourir est accessible aux gens atteints de la maladie d'Alzheimer en Belgique, aux Pays-Bas et en Suisse. En 2017, seulement 3 % des gens ayant demandé l'aide médicale à mourir aux Pays-Bas étaient des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ; il s'agit donc d'un groupe relativement petit de gens. Dans sept États aux États-Unis tout comme au Canada, seules les maladies mortelles avec un pronostic de décès dans les six mois à venir sont couvertes par la loi permettant l'aide médicale à mourir. Par contre, la maladie d'Alzheimer est exclue de cette législation dans les deux pays. En France, aucune disposition légale n'existe actuellement pour faciliter l'aide médicale à mourir dans les cas de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et qui en expriment le désir.

## **QUAND DOIT-ON INTERVENIR POUR ÉVITER QUE LE PROCHE AIDANT NE DEVIENNE LUI-MÊME MALADE ?**

S'occuper d'un conjoint ou d'un parent atteint de la maladie d'Alzheimer et garder la personne à la maison constitue une source de stress très importante, et exige parfois des efforts physiques intenses. Il est courant que le soignant finisse par atteindre ses limites et s'écroule sous la pression. Nous l'avons vu, de nombreuses décisions cruciales reposent sur les épaules de ce dernier au cours de l'évolution de la maladie. Puis, au fur et à mesure que celle-ci progresse, l'aidant est de plus en plus isolé, au point où il perd le contrôle de sa vie sociale. Les moments de répit deviennent de plus en plus rares : le sommeil

du proche aidant est fortement perturbé, cause de surmenage et de fatigue accumulée. Le découragement et la tristesse sont fréquents et trop souvent considérés comme normaux compte tenu de la situation. Prenez garde ! C'est précisément à ce stade de découragement que les symptômes de la dépression apparaissent. La dépression se manifeste le plus souvent sous forme de fatigue permanente, de douleur physique et de perte de poids. De plus, la dépression engourdit les fonctions du cerveau, ce qui provoque une perte d'intérêt et d'envie d'agir chronique.

Avant d'en arriver là, il est crucial de connaître les services qui sont offerts au malade et à l'aidant. La plupart des sociétés Alzheimer locales offrent des réunions d'entraide et de soutien aux malades et aux aidants, et il existe des services de garde à domicile, dont le Baluchon Alzheimer au Canada et, depuis peu, en France, qui permettent à l'aidant de sortir et d'avoir un certain répit. Les membres de la famille sont là, eux aussi, et peuvent partager les responsabilités : il n'y a rien de honteux à demander de l'aide ! Dès les premiers signes de dépression, s'il y a lieu, l'aidant devrait consulter son médecin pour voir ce qu'il y a à faire. L'activité physique est bénéfique non seulement pour le patient, mais aussi pour l'aidant qui l'accompagne. Bref, il faut contrecarrer l'isolement et utiliser les services qui sont offerts. Le pire, c'est de ne rien faire, car ce sont les deux personnes, l'aidant et la personne atteinte, qui en souffriront.

## En résumé

### **Les grandes décisions à prendre au cours de la maladie d'Alzheimer**

Il est rare qu'une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer se présente d'elle-même chez le médecin. C'est aux membres de la famille d'être vigilants et d'exiger qu'elle subisse un bilan de la mémoire complet pour pouvoir agir dès que cela sera nécessaire.

On ne doit pas cacher le diagnostic à la personne atteinte, mais il convient de le livrer par étapes, au cours de plusieurs visites. Un parent ou un proche aidant doit donc être clairement mis au fait de la situation, car certaines décisions devront être prises dans les mois suivant le diagnostic.

De concert avec la personne atteinte, il faut préparer un testament, un mandat de protection et une procuration notariée qui confie la gestion de ses avoirs à un tiers pour des raisons de sécurité financière. Il faut également aborder le sujet de la conduite automobile avec le médecin traitant. La décision d'entamer les procédures de prise en charge à temps plein du patient par un établissement spécialisé est le fruit d'un processus qui implique généralement le médecin traitant, un travailleur social et les instances gouvernementales. Elle nécessite les documents appropriés.





## CONCLUSION

# Plus de cent ans de progrès et d'espoir

« Le savoir est la seule matière  
qui s'accroît quand on le partage. »

SOCRATE

Nous avons vu dans ce livre que le domaine médical a fait énormément de progrès depuis les découvertes initiales du professeur Alzheimer, il y a de cela plus de cent ans.

Dans le cadre des formes familiales pures de la maladie d'Alzheimer, nous connaissons maintenant quatre gènes qui sont directement responsables du déclenchement de la maladie dans quelques familles éparpillées un peu partout dans le monde. Des efforts systématiques sont déployés pour trouver ces familles et les inviter à participer à la recherche thérapeutique ciblée. Des études avec des vaccins expérimentaux sont en cours chez elles afin d'atténuer la vitesse de progression de la maladie ou, mieux encore, la prévenir complètement. Les résultats sont attendus d'ici quelques années.

En ce qui concerne la forme sporadique ou commune et plus tardive de la maladie d'Alzheimer, nous avons détecté plus d'une vingtaine de variantes génétiques qui affectent de façon significative le taux de risque de développer la maladie, l'âge auquel la maladie commence et même la vitesse à laquelle elle

progresse. Connaître ces variations génétiques pourra aider à choisir la meilleure approche thérapeutique pour chaque individu, comme il est maintenant possible de le faire pour certains cancers et maladies cardiovasculaires.

En outre, quatre médicaments symptomatiques (qui s'attaquent aux symptômes de la maladie) ont été développés par l'industrie pharmaceutique dans les années 1990 et 2000. De très nombreux essais thérapeutiques ont été effectués ou sont en cours d'expérimentation pour découvrir de nouvelles molécules susceptibles de ralentir et même de stopper la maladie d'Alzheimer. En dépit d'un certain nombre d'échecs depuis l'approbation du dernier médicament en 2006, nous avons appris beaucoup de ces études cliniques et avons pu raffiner notre compréhension de la maladie et des mécanismes moléculaires responsables de la mort des cellules cérébrales.

Du point de vue diagnostique, nous avons au cours de la dernière décennie grandement amélioré la façon de reconnaître la maladie d'Alzheimer, et ce, à un stade de plus en plus précoce.

Des avancées récentes en imagerie cérébrale et du côté des biomarqueurs sanguins et cérébraux nous permettent aujourd'hui de diagnostiquer et donc de traiter la maladie beaucoup plus tôt. L'une des conséquences directes de cet état de fait est la mise au point de nouvelles études de prévention qui visent différentes cibles thérapeutiques, également à un stade précoce. En combinant plusieurs biomarqueurs génétiques, biochimiques et en imagerie cérébrale, il est désormais possible de suivre la progression de la maladie même dans sa phase dite silencieuse, alors que les symptômes cliniques ne sont pas encore apparents.

Cela dit, nous avons encore beaucoup de travail à faire pour démystifier et expliquer la maladie d'Alzheimer, y compris auprès des médecins et des membres du personnel

soignant. Dans certaines situations, on observe encore parfois de la confusion entre les phénomènes qui sont normalement associés au vieillissement et ceux que l'on associe à la maladie d'Alzheimer.

Parmi les plus importants défis d'enseignement que nous devons relever, on compte les préjugés qui ont la vie dure encore aujourd'hui : la perte de mémoire est tout à fait normale après un certain âge... même si le cas est grave ! Ou encore : dépression ou Alzheimer, c'est du pareil au même, ça va passer. Nous avons même entendu des médecins de famille qui doutaient fortement de la validité des études scientifiques ayant mené à l'approbation des médicaments utilisés aujourd'hui dans le traitement des symptômes de la maladie d'Alzheimer. En France, actuellement, l'État ne rembourse plus les médicaments anticholinergiques sous prétexte que l'efficacité est remise en question et que le prix demandé n'est pas justifié. Cela dit, les deux auteurs de ce livre sont en parfait désaccord avec cette prise de position et approuvent les études cliniques rigoureuses qui ont démontré la pertinence de ces médicaments pour traiter la maladie d'Alzheimer de la phase légère à la phase sévère. Il est vrai que ce ne sont pas tous les patients qui répondent bien à ces traitements, mais il est clair qu'il y a un bénéfice pour plus de 30 % des personnes traitées et un ralentissement du déclin chez près de 40 % des personnes traitées. Il est vrai que cet effet est de courte durée (entre six et dix-huit mois), mais il est tout à fait réel et quantifiable.

Le scepticisme qui guide certains médecins s'explique assez facilement si on compare la maladie d'Alzheimer à la maladie de Parkinson. Lors de l'administration de la première dose de médicament antiparkinsonien, on voit en quelques minutes une amélioration notable quant au tremblement, à la lenteur ou à la rigidité qui sont caractéristiques de cette maladie. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, l'atténuation des symptômes

peut prendre jusqu'à trois mois avant de se manifester. Parfois, le résultat le plus visible est l'absence de déclin, par opposition à une amélioration rapide comme celle observée chez les patients parkinsoniens.

La maladie d'Alzheimer est donc bien différente de certaines autres maladies qui frappent les personnes âgées, et les attentes à l'égard de la réponse aux médicaments doivent être ajustées à la réalité. Un patient souffrant de diabète vivra lui aussi une réduction des symptômes subtile et très peu visible, malgré la prise de médicaments.

Fort heureusement, la situation diagnostique s'est grandement améliorée depuis la publication de la première édition de ce livre, en 2011. Depuis ce temps, la proportion des sujets diagnostiqués est montée en flèche, tout comme la prescription des médicaments anti-Alzheimer. De plus, de nouveaux critères diagnostiques qui tiennent compte des mesures du métabolisme cérébral ou des marqueurs pathologiques de la maladie grâce à la tomодensitométrie à positons permettent aujourd'hui de poser un diagnostic bien avant le stade de la perte d'autonomie. En Europe, il est fréquent qu'une tomодensitométrie pour détecter l'amyloïde ou une ponction lombaire soit prescrite dans le cadre d'une évaluation clinique d'un nouveau patient. Ces mesures sophistiquées ont migré du monde de la recherche vers la pratique clinique régulière des cliniques de la mémoire dans plusieurs pays.

Enfin, depuis dix ans environ, c'est la notion de prévention qui occupe l'avant-scène de la recherche médicale en Occident. Cette situation s'est imposée un peu en réaction à la difficulté que nous avons à mettre au point des médicaments efficaces pour arrêter la progression de la maladie. Il y a même un dynamisme renouvelé de la part des centres de recherche universitaires, qui ont conçu et déployé des études de prévention de très grande envergure en utilisant les vitamines E et C, les anti-

inflammatoires, les antidiabétiques ou bien le ginkgo biloba comme traitements préventifs. Nous avons vu que plusieurs études de prévention de grande envergure utilisant des anticorps (ou vaccins) ont eu lieu, alors que le milieu a connu les premières études mettant en scène des antiviraux et des antibactériens spécifiques.

Bien qu'elles n'aient pas mené à la découverte d'un traitement préventif, ces études récentes ont démontré aux gouvernements et à l'industrie pharmaceutique qu'il était possible de mettre sur pied ce genre d'approche ambitieuse sans pour autant perdre le contrôle des coûts. Maintenant que la faisabilité de telles recherches est établie, il est temps de passer à l'étape suivante : des études bien structurées pour analyser les bénéfices de l'exercice, du régime de type méditerranéen et de la gestion serrée des facteurs de risque cardiovasculaires que sont l'hypertension, le cholestérol, le diabète, l'obésité et le tabagisme.

De nouvelles études préventives sont en cours pour évaluer différents types d'agents anti-inflammatoires ou modulateurs du système immunitaire (par exemple l'interleukine 2 ou IL-2, en France, et la bryostatine 1, aux États-Unis) de même que certaines thérapies antidiabétiques (l'insuline nasale, aux États-Unis) et antimicrobiennes (dont le COR388, qui vise spécifiquement la bactérie responsable de la gingivite, le *Porphyromonas gingivalis*) chez des gens avec et sans symptômes. Cela dit, la recherche de nouveaux médicaments pour les personnes déjà atteintes de la maladie continue elle aussi d'aller bon train, et les résultats de ces efforts seront publiés dans les prochaines années.

On n'a qu'à jeter un coup d'œil aux nouvelles tendances rapportées dans les médias : les gens âgés, de même que les baby-boomers, qui entrent de plain-pied dans l'âge de la retraite, s'efforcent de faire plus d'exercice physique et intellectuel et



s'alimentent mieux que les générations précédentes. Personne ne sera surpris d'apprendre qu'il existe chez eux une forte appréhension face aux maladies du cerveau, en particulier la maladie d'Alzheimer, qui frappent le plus souvent les gens âgés, de plus en plus nombreux au <sup>xxi</sup><sup>e</sup> siècle. Des études statistiques sophistiquées ont permis de l'établir avec précision : si nous étions capables de retarder aujourd'hui l'apparition de la maladie d'Alzheimer de deux ans seulement, il y aurait une réduction de plus de 26 % du nombre de personnes atteintes en moins d'une génération. Mieux encore, si nous parvenions à retarder l'apparition de la maladie d'Alzheimer de quelque cinq ou même dix ans, il y aurait de 50 à 90 % moins de personnes affectées.

Vu sous cet angle, l'objectif de retarder l'apparition de la maladie d'Alzheimer s'avère beaucoup plus réaliste que celui de renverser la perte des cellules cérébrales qui, on le sait depuis très longtemps, a peu de chances de réussir, même si l'on fonde des espoirs dans la technologie des cellules souches.

L'avenir s'annonce donc encourageant, bien que les défis scientifiques et médicaux demeurent importants. Notre compréhension exhaustive de la maladie permet d'entrevoir de nouvelles solutions thérapeutiques que nous ne soupçonnions pas il y a de cela à peine cinq ans. La multiplication en Amérique et en Europe de nouveaux centres de recherche dédiés à la prévention de la maladie d'Alzheimer donne le coup d'envoi à une nouvelle phase de la recherche médicale portant sur les causes et les traitements de la maladie d'Alzheimer, une phase prometteuse et porteuse d'espoir.



## À propos des auteurs

Le DR JUDES POIRIER est un pionnier de la recherche biomédicale sur les causes et les traitements des maladies d'Alzheimer et de Parkinson. C'est à Los Angeles, aux États-Unis, qu'il décrira le rôle primordial de l'apolipoprotéine E (apoE) dans la réparation des cellules cérébrales. Cette découverte majeure sera suivie de près par une deuxième découverte d'importance : une variante génétique de l'apoE, appelée « E4 », qui augmente de façon substantielle le risque de développer la forme commune de la maladie d'Alzheimer. En 1995 et 1996, il identifiera une série de gènes porteurs de variations génétiques permettant de déterminer à l'avance l'efficacité de certains médicaments. Il est considéré comme l'un des fondateurs de la pharmacogénomique du système nerveux central. Récemment, son équipe a détecté de nouveaux gènes impliqués dans l'étiopathologie de la maladie d'Alzheimer et qui préviendraient l'apparition de la maladie chez les porteurs d'une variante génétique dite « de protection ».

Professeur titulaire au Département de médecine et au Département de psychiatrie de l'Université McGill, le Dr Poirier est aussi fondateur et directeur du Centre d'études sur la prévention de la maladie d'Alzheimer, ainsi que directeur du Programme de recherche sur le vieillissement, la cognition et la maladie d'Alzheimer de l'Institut universitaire de santé mentale Douglas, à Montréal.

Le travail de pionnier de Judes Poirier en neurochimie et en génétique a été récompensé par plusieurs prix prestigieux, entre autres le prix Beaubien, le prix Galien (pour sa contribution dans le domaine de la pharmacogénétique), le prix Jonas-Salk et le prix Genesis de Génome Québec, à l'été 2010, qui honorait l'« Innovation de demain ». À l'international, on lui a décerné le prix de l'International Society for Neurochemistry et le Lifetime Achievement Award in Alzheimer Research de l'Alzheimer's Association International Conference (AAIC) pour ses contributions scientifiques au domaine de la génétique de la maladie d'Alzheimer. En 2004, il fut accueilli au sein de l'Ordre national du Québec à titre de Chevalier.

Au fil des ans, ses contributions à la société québécoise furent également reconnues par des médias grand public : « Personnalité de l'année » du magazine *L'Actualité* en 1995, il a été l'une des « Dix découvertes de l'année » de *Québec Science* en 1993 et de nouveau en 2015, et « Personnalité de la semaine » de *La Presse* en 1998 et en 2014. Il fut le président fondateur de trois entreprises de biotechnologie, dont Nova Molecular (1995-2002), qui se spécialisa dans la pharmacogénomique des maladies dégénératives, et Spectral Neuroscience (2004-2013), qui se consacra au développement de nouvelles approches thérapeutiques expérimentales pour le traitement des démences telles que la maladie d'Alzheimer.

Le Dr Poirier a publié deux livres de vulgarisation scientifique primés par la critique et qui ont été des best-sellers au

Québec : *La Maladie d'Alzheimer : le guide* (2011), coécrit avec le Dr Serge Gauthier et qui a été traduit en six langues, dont le mandarin, ainsi que *La Longévité expliquée et démythifiée* (2018).

Le DR SERGE GAUTHIER a fait ses études médicales à l'Université de Montréal, sa résidence en Neurologie à l'Université McGill, et un stage de recherche au laboratoire du professeur Theodore L. Sourkes, à l'Institut Allan Memorial, à Montréal. Après avoir été directeur du Centre McGill d'études sur le vieillissement, puis titulaire d'une chaire de recherche du programme des Instituts de recherche en santé du Canada, il est aujourd'hui professeur titulaire au Département de neurologie et neurochirurgie, au Département de psychiatrie et au Département de médecine de l'Université McGill, et dirige l'Unité de recherche sur la maladie d'Alzheimer au Centre de recherche pour les études sur le vieillissement de l'Université McGill.

Au fil des années, le Dr Gauthier a apporté de nombreuses contributions à la recherche, dont la préparation des devis et l'exécution d'essais cliniques randomisés en vue d'établir l'efficacité et la sécurité d'emploi des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, des agonistes muscariniques, de la mémantine et d'autres molécules pouvant modifier la progression de la maladie d'Alzheimer et de la démence vasculaire. Ses contributions lui ont valu des honneurs prestigieux tels que le prix Galien, en 1997, avec les Drs Judes Poirier et Rémi Quirion ; le Prix d'excellence du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada, en 2009 ; le prix Hubert-Reeves, de l'Association des communicateurs scientifiques du Québec pour la valorisation d'ouvrages scientifiques grand public avec le Dr Poirier, en 2012 ; la Médaille du jubilé de diamant de la reine Elizabeth II, en 2014. Membre de l'Ordre du Canada depuis 2014, il a été reçu à l'Ordre national du Québec au grade de Chevalier en 2017.

Le Dr Gauthier s'intéresse tout particulièrement à l'élaboration d'une approche consensuelle pour la prise en charge de la démence aux divers stades, à l'éthique de la recherche impliquant des personnes vulnérables, et à la prévention primaire des pertes cognitives associées au vieillissement.

### COORDONNÉES

DR JUDES POIRIER,  
C.Q., Ph. D., M.D. (Hon.)  
judes.poirier@mcgill.ca

DR SERGE GAUTHIER,  
C.M., C.Q., M.D., FRCPC  
serge.gauthier@mcgill.ca

Institut universitaire en santé mentale Douglas/  
Université McGill  
6875, boul. LaSalle, Verdun (Québec) H4H 1R3

## Pour en savoir plus...

### CHAPITRE 1 – Le professeur Alois Alzheimer: un homme de science et de cœur

ENGSTROM, E. J. (2007), « Researching dementia in imperial Germany: Alois Alzheimer and the economies of psychiatric practice », *Culture, Medicine and Psychiatry*, vol. 31, n° 3, p. 405-412.

GOEDERT, M. et B. GHETTI (2007), « Alois Alzheimer: his life and times », *Brain Pathology*, vol. 17, n° 1, p. 57-62.

MAURER, K., S. VOLK et H. GERBALDO (1997), « Auguste D. and Alzheimer's disease », *The Lancet*, vol. 349, n° 9064, p. 1546-1549.

MÜLLER, U., P. WINTER et M.B. GRAEBER (2013), « A presenilin 1 mutation in the first case of Alzheimer's disease », *The Lancet Neurology*, 12 (2): 129-30.

RUPP, C., K. BEYREUTHER, K. MAURER, S. KINS, (2014), « A presenilin 1 mutation in the first case of Alzheimer's disease: Revisited », *Alzheimer's & Dementia*, 10 (6): 869-72.

VERHEY, F.R. (2009), « Alois Alzheimer (1864-1915) », *Journal of Neurology*, vol. 256, n° 3, p. 502-503.

### CHAPITRE 2 – Une maladie aux allures d'épidémie

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL (2015), *World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia*, Londres, Alzheimer's Disease International.

GAUTHIER, S. (dir.) (2007). *Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease*, Oxford (UK), Informa Healthcare.

WILMOTH, J.R. (2000), « Demography of longevity : past, present and future trends », *Journal of Experimental Gerontology*, vol. 35, n<sup>os</sup> 9-10, p. 1111-1129.

### CHAPITRE 3 – Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer

CUMMINGS, J.L., M. MEGA et coll. (1994), « The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia », *Neurology*, vol. 44, n<sup>o</sup> 12, p. 2308-2314.

DUBOIS, B., H.H. FELDMAN et coll. (2007), « Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS ADRDA criteria », *The Lancet Neurology*, vol. 6, n<sup>o</sup> 8, p. 734-746.

GÉLINAS, I., L. GAUTHIER, M. MCINTYRE et S. GAUTHIER (1999), « Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment of dementia », *American Journal of Occupational Therapy*, vol. 53, n<sup>o</sup> 5, p. 471-481.

McKHANN, G.M., D. DRACHMAN et coll. (1984), « Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease », *Neurology*, vol. 34, n<sup>o</sup> 7, p. 939-944.

McKHANN, G.M., D.S. KNOPMAN et coll. (2011), « The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease », *Alzheimer's & Dementia*, vol. 7, p. 263-269.

NASREDDINE, Z.S., N.A. PHILLIPS et coll. (2005), « The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment », *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 53, p. 695-699.

POULIN DE COURVAL, L., I. GÉLINAS et coll. (2006), « Reliability and validity of the Safety Assessment Scale for people with dementia living at home », *Canadian Journal of Occupational Therapy*, vol. 73, n<sup>o</sup> 2, p. 67-75 (accessible au [www.sepec.ca/grillesecu.htm](http://www.sepec.ca/grillesecu.htm)).

### CHAPITRE 4 – L'évolution naturelle de la maladie d'Alzheimer

DUBOIS, B., H.H. FELDMAN et coll. (2007), « Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS ADRDA criteria », *The Lancet Neurology*, vol. 6, n<sup>o</sup> 8, p. 734-746.

DUBOIS, B., H.H. FELDMAN et coll. (2010), « Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon », *The Lancet Neurology*, vol. 9, n<sup>o</sup> 11, p. 1118-1127.



- MAYEUX, R., C. REITZ et coll. (2011), « Operationalizing diagnostic criteria for Alzheimer's disease and other age-related cognitive impairment, Part 1 », *Alzheimer's & Dementia*, vol. 7, p. 15-34.
- REISBERG, B., S. H. FERRIS, R. ANAND et coll. (1984), « Functional Staging of Dementia of the Alzheimer Type », *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 435, n° 1, p. 481-483.

## CHAPITRE 5 – Les traitements actuels de la maladie d'Alzheimer

- BELLEVILLE, S., F. CLÉMENT et coll. (2011), « Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease », *Brain*, vol. 134, p. 1623-1634, doi:10.1093/brain/awr037. Publié en ligne le 22 mars 2011.
- DEKOSKY, S.T., J.D. WILLIAMSON et coll. (2008), « Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial », *Journal of the American Medical Association*, vol. 300, p. 2253-2262.
- FORETTE, F., M.L. SEUX et coll. (2002), « The prevention of dementia with anti-hypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study », *Archives of Internal Medicine*, vol. 162, p. 2046-2052.
- GAUTHIER, S., B. REISBERG et coll. (2006), « Mild cognitive impairment », *The Lancet*, vol. 367, n° 9518, p. 1262-1270.
- JACK, C.R., H.J. WISTE, P. VEMURI, S.D. WEIGAND, M.L. SENJEM, G. ZENG, M.A. BERNSTEIN, J.L. GUNTER, V.S. PANKRATZ, P.S. AISEN, M.W. WEINER, R.C. PETERSEN, L.M. SHAW, J.Q. TROJANOWSKI, D.S. KNOPMAN, et l'ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE (2010), « Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease », *Brain*, vol. 133, n° 11, p. 3336-3348.
- KIVIPELTO, M., T. NGANDU et coll. (2006), « Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study », *Lancet Neurology*, vol. 5, n° 9, p. 735-741.
- VELLAS, B. et P.S. AISEN (2010), « Early Alzheimer's trials: new developments », *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, vol. 14, p. 293.

## CHAPITRE 6 – Plus de cent ans de recherche sur les causes possibles de la maladie d'Alzheimer

- BALIN, B.J. et A.P. HUDSON (2018), « Herpes viruses and Alzheimer's disease: new evidence in the debate », *The Lancet Neurology*, 17(10): 839-841.
- DE BEAUMONT, L., D. DEA, L. LAMARRE-THÉROUX, S. PELLEIEUX, ALZHEIMER'S DISEASE COOPERATIVE STUDY et J. POIRIER (2016), « Butyrylcholinesterase K and Apolipoprotein E-ε4 Reduce the Age of Onset of Alzheimer's Disease,

- Accelerate Cognitive Decline, and Modulate Donepezil Response in Mild Cognitively Impaired Subjects », *Journal of Alzheimer's Disease*, 54 (3): 913-922.
- DOBLE, A. (1995), « Excitatory amino acid receptors and neuro-degeneration », *Thérapie*, vol. 50, n° 4, p. 319-337.
- GATZ, M., C.A. REYNOLDS et coll. (2006), « Role of genes and environments for explaining Alzheimer disease », *Archives of General Psychiatry*, vol. 63, n° 2, p. 168-174.
- GOEDERT, M. et M. G. SPILLANTINI (2006), « A century of Alzheimer's disease », *Science*, vol. 314, n° 5800, p. 777-781.
- KUNKLE, B.W., B. GRENIER-BOLEY, R. SIMS et coll. (2019), « Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A $\beta$ , tau, immunity and lipid processing », *Nature Genetics*, 51, 414-430.
- LAMBERT, J.C., S. HEATH et coll. (2009), « Genome-wide association study identifies variants at *CLU* and *CR1* associated with Alzheimer's disease », *Nature Genetics*, vol. 41, n° 10, p. 1094-1099.
- LEDUC, V., S. JASMIN-BÉLANGER et J. POIRIER (2010), « APOE and cholesterol homeostasis in Alzheimer's disease », *Trends in Molecular Medicine*, vol. 16, n° 10, p. 469-477.
- LINDENBAUM, S. (2008), « Understanding kuru: the contribution of anthropology and medicine », *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 363, n° 1510, p. 3715-3720.
- POIRIER, J., J. DAVIGNON et coll. (1993), « Apolipoprotein E poly-morphism and Alzheimer's disease », *The Lancet*, vol. 342, n° 8873, p. 697-699.
- ST GEORGE-HYSLOP, P.H. (2000), « Piecing together Alzheimer's », *Scientific American*, vol. 283, n° 6, p. 76-83.

## CHAPITRE 7 – Les facteurs usuels de risque et de protection

- AMIEVA, H., H. JACQMIN-GADDA et coll. (2005), « The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study », *Brain*, vol. 128, n° 5, p. 1093-1101.
- BELLEVILLE, S. (2008), « Cognitive training for persons with mild cognitive impairment », *International Psychogeriatrics*, vol. 20, n° 1, p. 57-66.
- BELLEVILLE, S., F. CLÉMENT et coll. (2011), « Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease », *Brain*, vol. 134, p. 1623-1634, doi:10.1093/brain/awr037. Publié en ligne le 22 mars 2011.
- BREITNER, J.C. et M. F. FOLSTEIN (1984), « Familial nature of Alzheimer's disease », *The New England Journal of Medicine*, vol. 311, n° 3, p. 192.
- BREITNER, J.C., B.A. GAU et coll. (1994), « Inverse association of anti-inflammatory treatments and Alzheimer's disease: initial results of a co-twin control study », *Neurology*, vol. 44, n° 2, p. 227-232.

- CASTELLANI, R.J., R.K. ROLSTON et M.A. SMITH (2010), « Alzheimer disease », *Disease-a-Month*, vol. 56, n° 9, p. 484-546.
- CHOI, S.H., E. BYLYKBASHI, Z.K. CHATILA, S.W. LEE, B. PULLI, G.D. CLEMENSON, E. KIM, A. ROMPALA, M.K. ORAM, C. ASSELIN, J. ARONSON, C. ZHANG, S.J. MILLER, A. LESINSKI, J.W. CHEN, D.Y. KIM, H. VAN PRAAG, B.M. SPIEGELMAN, F.H. GAGE et R.E. TANZI (2018), « Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model », *Science*, 361(6406). pii: eaan8821.
- FRISARDI, V., F. PANZA et coll. (2010), « Nutraceutical properties of mediterranean diet and cognitive decline: possible underlying mechanisms », *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 22, n° 3, p. 715-740.
- KATZMAN, R. (1993), « Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease », *Neurology*, vol. 43, n° 1, p. 13-20.
- KIVIPELTO, M., F. MANGIALASCHE et T. NGANDU (2018), « World Wide Fingers will advance dementia prevention », *The Lancet Neurology*, 17(1): 27.
- LARSON, E.B., L. WANG et coll. (2006), « Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older », *Annals of Internal Medicine*, vol. 144, n° 2, p. 73-81.
- NORTON, S., F.E. MATTHEWS, D.E. BARNES, K. YAFFE et C. BRAYNE (2014), « Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data », *The Lancet Neurology*, 13, 788-94.
- WILLIS, S.L., S.L. TENNSTEDT et coll. (2006), « Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults », *Journal of American Medicine Association*, vol. 296, n° 23, p. 2805-2814.

## CHAPITRE 8 – Quand je serai grand, ou la recherche médicale dans les années à venir

- AISEN, P.S., S. ANDRIEU et coll. (2011), « Report of the task force on designing clinical trials in early (predementia) AD », *Neurology*, vol. 76, p. 280-286.
- BALLARD, C., S. GAUTHIER et coll. (2011), « Alzheimer's disease », *The Lancet*, vol. 377, p. 1019-1031.
- DAVIGLUS, M.L., B.L. PLASSMAN et coll. (2011), « Risk Factors and Preventive Interventions for Alzheimer Disease: State of the Science », *Archives of Neurology*, vol. 100.
- EYJOLFSDOTTIR, H., M. ERIKSDOTTER, B. LINDEROTH, G. LIND, B. JULIUSSON, P. KUSK, O. ALMKVIST, N. ANDREASEN, K. BLENNOW, D. FERREIRA, E. WESTMAN, I. NENNESMO, A. KARAMI, T. DARREH-SHORI, A. KADIR, A. NORDBERG, E. SUNDSTRÖM, L.O. WAHLUND, A. WALL, M. WIBERG, B. WINBLAD, Å. SEIGER, L. WAHLBERG et P. ALMQVIST (2016), « Targeted delivery of nerve growth factor to the cholinergic basal forebrain of Alzheimer's disease patients: application of a second-generation encapsulated cell biodelivery device », *Alzheimer's Research & Therapy*, 8(1): 30.

- GAUTHIER, S. et P. SCHELTENS (2009), « Can we do better in developing new drugs for Alzheimer's disease ? », *Alzheimer's & Dementia*, vol. 5, p. 489-491.
- KNOPMAN, D.S. (2009), « Mediterranean diet and late-life cognitive impairment: a taste of benefit », *Journal of the American Medical Association*, vol. 302, p. 686-687.
- MARTIN, I. (2017), « Resveratrol for Alzheimer's disease », *Science Translation Medicine*, 9: 375.
- MEYER, P.F., J. TREMBLAY-MERCIER, J. LEOUTSAKOS, M. SAVARD, P. ROSA-NETO, J. POIRIER, P. ETIENNE, J. BREITNER pour le groupe de recherche PREVENT-AD (2019), « INTREPAD: a randomized trial of naproxen to slow progress of pre-symptomatic Alzheimer's disease », *Neurology*, 92: e2070-e2080.
- ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ, *Alimentation saine*, 23 octobre 2018 (<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>).
- RISNER, M.E., A.M. SAUNDERS et coll. (2006), « Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease », *Pharmacogenomics Journal*, vol. 6, p. 246-254.

## CHAPITRE 9 – Les grandes décisions à prendre au cours de la maladie d'Alzheimer

- Mon mandat de protection*, Les Publications du Québec, 2017 ; [https://www.curateur.gouv.qc.ca/cura/fr/outils/publications/mon\\_mandat.html](https://www.curateur.gouv.qc.ca/cura/fr/outils/publications/mon_mandat.html)
- Mon testament*, Les Publications du Québec, 2014 ; [https://www.justice.gouv.qc.ca/fileadmin/user\\_upload/contenu/documents/Fr\\_francais\\_/centredoc/publications/collection-AVP/AVP\\_testament\\_978-2-551-25258-9.pdf](https://www.justice.gouv.qc.ca/fileadmin/user_upload/contenu/documents/Fr_francais_/centredoc/publications/collection-AVP/AVP_testament_978-2-551-25258-9.pdf)
- Programmes et services pour les aînés*, Gouvernement du Québec, édition 2019 ; [https://cdn-contenu.quebec.ca/cdn-contenu/services\\_quebec/Guide-ProgrammesServicesAines-2019\\_2018-12\\_v8.pdf?1545334034](https://cdn-contenu.quebec.ca/cdn-contenu/services_quebec/Guide-ProgrammesServicesAines-2019_2018-12_v8.pdf?1545334034)














 Restez à l'affût des titres  
à paraître chez Trécarré  
en suivant Groupe Librex :  
[facebook.com/grouplibrex](https://facebook.com/grouplibrex)

[editions-trecarre.com/](https://editions-trecarre.com/)

Cet ouvrage a été composé en Proforma Book 11,5/14,75  
et achevé d'imprimer en décembre 2019 sur les presses  
de Marquis imprimeur, Québec, Canada.



PCF



Imprimé sur du papier 100% postconsommation,  
fabriqué avec un procédé sans chlore et à partir d'énergie biogaz.



## Le diabète est-il un facteur de risque pour la maladie d'Alzheimer?

Quels sont les tests pour une personne que l'on soupçonne d'avoir la maladie d'Alzheimer?

Existe-t-il de nouveaux médicaments plus puissants?

Alors que le vieillissement de la population se poursuit au Québec et en Occident et qu'un nombre grandissant de proches aidants sont aux prises avec des parents qui souffrent et qui ont besoin de soutien, Judes Poirier et Serge Gauthier ont tenu à rassembler les plus récentes informations factuelles et fiables sur la maladie d'Alzheimer.

Cet ouvrage constitue un survol de l'actualité tant médicale que scientifique de la maladie; il décrit les derniers progrès – et les revers – de la recherche pharmaceutique, les causes et les traitements, les approches préventives en développement et les habitudes de vie scientifiquement validées qui pourraient ralentir ou entraver l'apparition des symptômes.

Pour tous ceux et celles qui cherchent à comprendre ce phénomène de plus en plus répandu.

**Écrite par deux scientifiques québécois de renommée mondiale, la nouvelle édition du livre à succès publié il y a dix ans fait état de tous les changements survenus depuis, tant dans le milieu de la recherche que dans les traitements médicaux proposés.**



Professeurs titulaires à l'Université McGill et pionniers en recherche et en traitement des maladies neurodégénératives, **JUDES POIRIER**, Ph.D., C.Q., et **SERGE GAUTHIER**, C.M., M.D., FRCPC, œuvrent au Centre de recherche de l'Institut universitaire de santé mentale Douglas, à Montréal.

